



**T. C  
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BRONŞEKTAZİ HASTALIĞININ SERUM TELOMERAZ VE  
DEUBİQUITİNAZ DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**ABDULRAHMAN TATTAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**SIVAS 2020**

**T. C**  
**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BRONŞEKTAZİ HASTALIĞININ SERUM TELOMERAZ VE  
DEUBİQUITINAZ DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**ABDULRAHMAN TATTAN**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof.Dr. Sevtap BAKIR**

**SİVAS 2020**



Bu tez Sivas Cumhuriyet Üniversitesi senatosunun 18.02.2015 tarih ve 4/4sayılı kararına göre kabuledilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü tez yazım kılavuzu adlı yönergeye göre hazırlanmıştır. Bu tez çalışması Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir( Proje No:T- 876).

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde desteğini ve emeğini esirgemeyen tez hocam danışmanım sayın Prof.Dr. Sevtap BAKIR'a , her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ikinci danışmanım sayın Prof. Dr Zehra SEYFİKLİ'ye ve tezimin istatistiklerinde yardımcı olan sayın Dr. Öğretim üyesi Esra GÜLTÜRK'e teşekkür ederim.

Ayrıca tezimde emeği geçen herkese , aileme ve Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Daire Başkanlığı'na projemize olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Sivas 2020

Abdulrahman TATTAN

## ÖZET

### **BRONŞEKTAZİ HASTALIĞININ SERUM TELOMERAZ VE DEUBİQUITİNAZ DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

ABDULRAHMAN TATTAN

Yüksek lisans Tezi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Sevtap BAKIR

2020, 68 sayfa

Bronşektazi, balgam ve kronik öksürük şikâyeti ile birlikte olan, solunum yollarında bronkodilatasyonu ve bronş duvar kalınlık artışı ile tanı konulan bir solunum hastalığıdır. Bronşektazinin kesin prevalans ve insidansı bilinmemekle beraber çocukluk çağı enfeksiyon hastalıklarının azalması nedeniyle daha az görüldüğü düşünülmektedir. Ancak son yıllarda astım ve KOAH'a bağlı bronşektazilerin arttığı yönünde bildirimler yayınlanmaktadır. Özellikle 40 yaş üstü bronşektazilerde bu hastalıklar göz ardı edilmemelidir.

Bronşektazinin temelinde enfeksiyon ve bozulmuş drenaj olup sonuç olarak bölgeye gelen immün efektör hücreler salgıladıkları enzimlerle doku hasarına neden olabilirler.

Araştırmamızda Bronşektazi hastalığında deubiquitinaz ve telomeraz insan serum düzeylerinin belirlenmesi hedeflendi. Çalışmada 35 bronşektazi hastası ile hasta grubu, kronik ve akut sistemik bir bozukluğu bulunmayan sağlıklı 35 kişi ile kontrol grubu oluşturuldu. Telomeraz ve Deubiquitinaz düzeyleri ELISA (Enzim bağlı immünosorbent analizi) yöntemi kullanılarak incelendi. Bu çalışmada Telomeraz ve Deubiquitinaz'ın bronşektazinin metabolik yolağında etkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlandı. İstatistiksel analiz sonucu hasta ve kontrol grubu arasında deubiquitinaz ve telomeraz düzeyleri yönünden fark tespit edildi ( $p<0.05$ ). Hasta grubuna ait serum telomeraz ve deubiquitinaz enzim değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Sonuç olarak telomeraz aktivite azalışı Bronşektazi hastalarında telomer kısalması telafi edilmez. Deubiquitinaz düzeylerindeki azalışı enzim ubiquitin substrattan uzaklaştırılması görevi yapmaz demektir. Bunlar ikisi Bronşektazi nedenlerinden olabilirlerdir. Bu nedenle, telomeraz ve deubiquitinaz enzim aktivitesindeki azalma Bronşektazi patofizyolojisinde önemli olabilir. Bu çalışma sonuçlarına göre, hasta sayısının yüksek olduğu ve daha ayrıntılı çalışmalar yapılarak

Telomeraz ve Deubiquitinaz aktivitelerinin Bronşektazi hastalığı için biyobelirteç olarak kullanabilmesinin yolu açılabilir. Bununla birlikte çalışma bulgularımız gelecekteki bu çalışmalara ışık tutabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bronşektazi, Telomeraz, Deubiquitinaz, Eliza, Serum Düzeyleri



## ABSTRACT

### INVESTIGATION THE EFFECT OF BRONCHIECTASIS ON SERUM TELOMERASE AND DEUBIQUITINASE LEVELS

ABDULRAHMAN TATTAN

Master. Thesis

Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Prof. Dr. Sevtap BAKIR

2020, 58 pages

Bronchiectasis is a disease associated with chronic cough and sputum, characterized by dilatation of the airways and thickening of the bronchial wall. Although the certain prevalence and incidence of bronchiectasis is unknown, it maybe less common due to the decrease in childhood infectious diseases. However, reports have been published in recent years that asthma and COPD-related bronchiectasis have increased. These diseases should not consider as non-negligible especially in bronchiectasis over 40 years old.

Infection and impaired drainage are the basis of bronchiectasis and as a result, the immune effector cells coming to the region can cause tissue damage with the enzymes they secrete.

In this thesis, we aimed to determine the human serum levels of deubiquitinase and telomerase in bronchiectasis. 33 patients with bronchiectasis and 34 healthy persons who do not have any chronic disease were participated in this study. Telomerase and Deubiquitinase levels were examined using the elisa method. In this study, it was planned to investigate if Telomerase or Deubiquitinase enzims have an effect on the metabolic pathway of bronchiectasis. As a statistical analysis result, there was a difference in levels of deubiquitinase and telomerase in patient and control groups ( $p < 0.05$ ). In patient group, deubiquitinase and telomerase values were lower than the controls.

In conclusion, telomerase activity decrease, Telomere shortening is not compensated in bronchiectasis patients. The decreasing in deubiquitinase levels does not work to remove the enzyme ubiquitin from the substrate. These may be two causes of bronchiectasis. According to these results and in addition to more detailed studies can lead to use Telomerase and Deubiquitinase as a bronchiectasis biyomarkers. Our findings may shed light on further studies.

**Key words:** Bronchiectasis, Telomerase, Deubiquitinaz, Elisa, Serum Levels

# İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iv</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>xi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>xii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1 Bronşektazi .....	3
2.1.1 Bronşektazi Epidemiyolojisi .....	4
2.1.2 Bronşektazi eksaserbasyonu .....	4
2.1.3 Bronşektazi ve sigara kullanımı .....	5
2.1.4 Bronşektazi Patogenezi ve Fizyopatolojisi .....	6
2.1.5 Komorbiditeler .....	6
2.1.6 Etyoloji.....	7
2.1.6.1 Kistik Fibrozis ve Kistik Olmayan Fibrozis Bronşektazi .....	8
2.1.6.2 Mukosiliyer Klerens.....	8
2.1.6.3 Postenfeksiyöz Komplikasyonlar.....	8
2.1.6.4 Yabancı Cisim Aspirasyonu .....	9
2.1.6.5 İmmün Yetmezlikler .....	9
2.1.6.6 Mekanik Bronş Obstrüksiyonu .....	10
2.1.6.7 Romatizmal/Kronik İnflamatuvar Hastalıklar .....	10
2.1.6.8 Alfa-1 Antitripsin Eksikliği .....	10
2.1.7 Bronşektazide Klinik Bulgular .....	10
2.1.8 Bronşektazide Tanı .....	12



2.1.8.1 Öykü ve Fizik Muayene.....	12
2.1.8.2 Radyolojik Bulgular.....	13
2.1.8.3 Solunum Fonksiyon Testleri.....	13
2.1.8.4 Bronkoskopi.....	13
2.1.8.5 Mikrobiyolojik İnceleme.....	14
2.1.8.6 Diğer Testler.....	14
2.1.9 Tedavi.....	15
2.1.10 Prognoz.....	16
2.2 Telomeraz.....	16
2.3 Deubiquitinaz.....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>20</b>
3.1 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler.....	20
3.2 Kitler.....	20
3.2.1 ELISA kitleri.....	20
3.3 Hasta ve Kontrol Grubu.....	20
3.3.1 Hastalar.....	20
3.3.2 Kontrol Grubu.....	21
3.4 Kan Örneklerinin Toplanması.....	21
3.5 Deubiquitinaz Enzim (DUB) Düzeyleri Ölçümü.....	21
3.6 Deubiquitinaz Düzeylerinin Hesaplanması.....	22
3.7 Telomeraz Düzeyi Ölçümü.....	23
3.8 Telomeraz Düzeylerinin Hesaplanması.....	23
3.9 İstatistiksel Yöntem.....	24

3.10 Araştırmanın Etik Yönü.....	24
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>25</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>30</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>39</b>
<b>7. EKLER.....</b>	<b>48</b>
7.1 Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu.....	48
7.2 Ek 2. C.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Onam Formu .....	50
7.3 Ek 3. Soru Formu .....	52
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>53</b>

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2-1: Bronşektazi semptom ve bulguları.....	12
Tablo 2-2: Bronşektazinin tanısal ipuçları.....	12
Tablo 2-3: Bronşektazi ile ilgili Ek Testleri.....	15
Tablo 4-1 Çalışma Gruplarının Yaş Ortalamalarına Göre Dağılımı.....	25
Tablo 4-2 . Çalışma Gruplarının Cinsiyetlerine Göre Dağılımı.....	25
Tablo 4-3 Çalışma Gruplarının Vücut Kitle İndeksi.....	25
Tablo 4-4 Hasta ve Kontrol Grubu Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	26
Tablo 4-5 Hasta ve Kontrol Grubu Serum Telomeraz Enzimin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo 4-6 Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeyleri ile Sigara içme Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4-7 Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeyleri ile (SFT) Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4-8 Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeyleri ile Akciğer YRBT Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4-9 Serum Telomeraz Enzimin Düzeyleri ile Sigara içme Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4-10 Serum Telomeraz Enzimin Düzeyleri ile (SFT) Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4-11 Serum Telomeraz Enzimin Düzeyleri ile YRBT Karşılaştırılması.....	29

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3-1 DUB standart Eğrisi .....	22
Şekil 3-2 Telomeraz Standart Eğrisi .....	24
Şekil 4-1 Hasta ve Kontrol Grubu Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	26
Şekil 4-2 Hasta ve Kontrol Grubu Serum Telomeraz Enzimin Düzeylerinin Karşılaştırılması .....	27



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>KF</b>	Kistik Fibroz
<b>BMI</b>	Vücut Kitle İndeksi
<b>DUBs</b>	Deubiquitinaz
<b>TNF</b>	Tümör Nekrozis Faktör
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>FVC</b>	Zorlu Vital Kapasitesi
<b>BE</b>	Bronşektazi
<b>YÇBT</b>	Yüksek Çözünürlüklü Akciğer Tomografi
<b>RA</b>	Romatoid Artrit
<b>IPF</b>	İdiopatik Pulmoner Fibrozis
<b>USP</b>	Ubikuitin Spesifik Proteaz
<b>MAK</b>	Mycobacterim avium kompleksi
<b>SFT</b>	Solunum Fonksiyon Testleri
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CYLD</b>	Cylindromatosis Tumor Suppressor Protein
<b>NTM</b>	Nontuberculous Mycobacterial
<b>ICAM</b>	Intercellular Adhesion Molecule
<b>VCAM</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule
<b>TERT</b>	Telomeraz Revers Transkriptaz
<b>TERC</b>	Telomerase RNA Component
<b>RAP</b>	Represör / Aktivatör Protein

# 1. GİRİŞ

Bronşektazi, çeşitli solunum ve sistemik bozukluklardan kaynaklanan bir kronik hava yolu hastalığıdır (1). Bronşektazi, solunum yollarının kalıcı dilatasyonu, tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ve hava akımı sınırlaması ile klinik olarak tanımlanır. Bronşektazi prevalansı kesin olarak bilinmemektedir, ancak Avrupa veri kümelerine dayanarak 100000'de ~ 50 ila 500 arasında olduğu tahmin edilmektedir (2). Bununla birlikte, bakteriyeminin yanı sıra bronşektazinin altında yatan neden, dünyanın farklı bölgelerine bağlı olarak geniş çapta değişebilmektedir (3). Bu heterojenite, bronşektazinin, özellikle dikkat edilmesi gereken kötü prognozlu bir hastalık olarak adlandırılmasına neden olmaktadır (4). Hastalığın dünya çapında görülme sıklığı ve etkisi, son on yılda giderek artan ve yalnızca bronşektazinin klinik heterojenliğini değil aynı zamanda cinsiyet, etnik köken ve yaş açısından farklılıkları gösteren çalışmalarla da önem kazanmaktadır. Bronşektazi yaş ilerledikçe daha sık görülüp daha şiddetli seyretmektedir. On sekiz yaşın üzerinde, bronşektazi kadınlarda daha yaygın görülmekte ve tüm yaş gruplarındaki kadınlarda daha kötü prognoza sahip olmaktadır. Yapılan bir çalışmada etnik farklılıkların bronşektazi prevalansını etkilediği görülmüştür. Bronşektazi gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerden sayılmaktadır. Genel olarak solunum yolu enfeksiyonu olarak görülmekte, sonrasında zamanla daha fazla ilerlemektedir. İyileşmeyen ağır pnömoni, inatçı devamlı öksürük ve balgam üretimi bronşektazinin tipik başlama şeklidir. Günümüzde ilaç ve cerrahi tedavi ile morbidite ve mortalite oranları oldukça azalmıştır (5).

Telomerler, lineer kromozomların uçlarında bulunan shelterin protein ile örtülmüş DNA dizilerinden oluşan heterokromatik bölgelerdir (6). Telomerlerin özel bir nükleoprotein yapısı vardır. Çoğu bakteri ve organel mitokondri gibi, yuvarlak genomlara sahipken, ökaryotik organizmalar kromozomlarının ucunda bulunan telomerler içermektedir (7). Telomerler, ardarda tekrarlanan kısa DNA dizilerinden oluşmaktadır. Bu oluşum çeşitli organizmalarda farklı olmaktadır. Memelilerde heksanükleotit sekansı TTAGGG'dir. Telomerlerin ana fonksiyonu, kromozomların bozulmasına ve uçtan uca füzyona karşı korumaktır. Ayrıca ökaryotik hücrelerde lineer kromozomların fiziksel bütünlüğünü sağlamaktadır. Bu Telomerler lineer kromozomların çift iplikli DNA olmasını önlemektedir (8). Telomer DNA guanozinden zengin olup ikincil yapılar oluşturabilmektedir (9). Telomerler genel

olarak heterokromatin içermektedir (10). Her hücre bölünmesinden sonra, telomer dizininin küçük bir kısmı kaybolmaktadır. Telomerler kritik bir uzunluğa ulaştığında, hücre programlanmış ölüm yoluyla ölür. Bu işlem apoptosis olarak bilinir yada replikatif hücre senesans denilen kalıcı hücre siklusu arresti durumuna girmektedir (11). Birçok araştırmacı, telomerleri hücrelerin moleküler saati olarak tanımlamaktadır. Telomerler, telomeraz adı verilen bir enzimin çalışmasıyla uzatılmaktadır. Telomeraz birçok protein içerir, ancak sadece ikisinin etkisinin aktif olduğu görülmektedir (11,12). Telomeraz revers transkriptaz, telomer uzatmada ve kanser biyolojisinde önemli bir role sahiptir (11). Bu şekilde hücre bölünmesiyle oluşan telomer kaybı telafi edilmektedir. Telomer uzunluğu bir çok solunum sistemi hastalığında ölçülmüş ve kısaltıkları görülmüştür (13).

Ubikuitin (Ub, kısaltmasını burada kullanmalısın daha sonra Ubikitin yerine Ub kullanabilirsin) tüm ökaryotik hücrelerde çok miktarda bulunan ısıya dayanıklı ve küçük molekül ağırlıklı bir proteindir. Proteazlar tarafından hızlı bir şekilde yıkılacak proteinlerin Ub ile işaretlenmesi gerekir. Yıkılacak proteinlerin lizil kalıntılarının amino gurubu Ub proteinin karboksil ucuna bağlanmaktadır. ATP hidrolizliyle enerji sağlanır ve protein işaretlendikten sonra proteaz onu tanınmaktadır (14). Deubiquitinleyici enzimler (DUBs), spesifik olarak ubikuitinin karboksil terminalinde bulunan ubikuitin konjugatlarını parçalayan sistein proteazlarıdır (15). DUBs'ların başka bir biyokimyasal rolü, ubikuitinlenmiş proteinden Ub'i çıkarmak ve proteini 26S proteazomun degradasyonundan korumaktadır (15). Bu enzimlerin çok önemli rolleri bulunmakta ve bu nedenle çeşitli hastalıklarda kanser ve nörodejenerasyon gibi potansiyel ilaç hedefleri olabilmektedir (16).

Bu çalışmada Bronşektazi hastalarında Telomeraz ve DUBs düzeylerinin ölçülerek, hastalığın tanı ve tedavisi ile ilişkilerinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Bronşektazi

Bronşektazi, bronşların enfeksiyon ve enflamasyona bağlı olarak yıkımı sonucunda anormal ve kalıcı olarak genişlemesi şeklinde tanımlanabilir. Bronşektazi terimi, 1846'da Swaine'nin Hasse'nin "sirkülasyon ve solunum organlarının hastalıkları" adındaki kitabıyla ortaya çıkmıştır. Bronşektazi tanısı klinik olarak çok kolay değildir, çünkü kronik bronşit gibi bazı iyi tanımlanmamış hastalıklardan semptomları ayırt edilememektedir. Ayrıca bronşektazi ile birlikte primer KOAH veya astım hastalığı da bulunabilmektedir (5). Yaşlı toplumlarda, klinik bronşektazi yaygınlığının artması, düşük konak savunmalarına bağlı olabilmektedir. Ayrıca kanser ve otoimmün hastalıklarda immünoşüpresyon için ilaç kullanımı konak savunmasının azalma nedeni olabilmektedir. Bronşektazi semptomları oldukça fazladır ve kronik balgamlı öksürük, tekrarlayan göğüs enfeksiyonları, nefes darlığı, hemoptizi ve göğüs ağrıları ile tanımlanmaktadır. Bronşektazi hastalarında çabuk yorulma, halsizlik ve gelişme geriliği görülebilmektedir. Çok iyi tedavi edilemeyen bronşektazi hastaları çok çabuk yorulmakta, bu durum ağır efor isteyen işlemlerde artmaktadır (17).

Reid, radyolojik veya patolojik görünümüne göre bronşektaziye 3 gruba sınıflandırmıştır:

1. Silindirik Bronşektazi: Bronşiyal duvarlarındaki minimum hasarına bağlı basitçe genişlemeler bulunmaktadır, bronş dallanma sayısında önemli bir değişiklik yoktur. En hafif şeklidir.
2. Variköz Bronşektazi: bronş hasarı silindirik bronşektaziye göre daha büyüktür ve terminal hava yolları dilatedir. Bronşiyal duvarındaki genişlemeler varikoz sefanoz venlere benzer ve düzensiz bir yapıya sahiptir. Bunların distalindeki küçük hava yolları granülasyon dokusu ve fibrozisle oblitere olabilmektedir.
3. Kistik Bronşektazi: bu tip bronşektazinin en ağır formudur. Bronş duvarlarındaki kas ve kıkırdak dokularda çok ileri hasar gelişmiştir. Bronş yapılarında periferik doğru gidildikçe genişleme riskli derecede artmaktadır. Akciğer bronşları püyle dolu kistler şeklini almakta ve bronşların görünümüüzüm salkımına benzemektedir (18).

Bronşektazi tutulan bronşlara göre fokal ve yaygın olarak ikiye ayrılarak ta incelenebilir. Fokal bronşektazinin en önemli nedeni bronşiyal obstrüksiyondur.



Tıkanmanın gerisinde bronşiyal mukus klirensi engellenerek enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Yaygın nedenlerde ise sistemik hastalıklar, immün bozukluklar ve tekrarlayan enfeksiyonlar sayılabilir (19).

### **2.1.1 Bronşektazi Epidemiyolojisi**

Bronşektazi bir hastalık değil bir sendrom olarak düşünülmelidir, çünkü birçok hastalığın ortak sonucudur. Genel olarak kistik fibroz (KF) bronşektazi ve kistik olmayan fibroz bronşektazi iki gruba ayrılmaktadır (20). Tarihsel olarak, "KF olmayan" bronşektazi popülasyonunun nadir görülen bir hastalık olduğu düşünülmektedir, bu nedenle özel tedavi üniteleri bulunmamaktadır. KF bronşektazi genetik bir hastalıktır. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'daki doğan bebeklerde 1:2000–3500 oranında bulunmaktadır. Dünya çapında 70.000 ile 100.000 arasında KF'li kişi bulunduğu tahmin edilmektedir. Ancak bazı ülkelerde henüz tanı konulamamış olgular olduğu düşünülmektedir (21). Daha uzun sağ kalım nedeniyle veriler prevalansın arttığını göstermektedir. Gelişmiş ülkelere infeksiyon sonrası bronşektazi prevalansı önemli ölçüde azalmaktadır. Bronşektazi prevalansının her yılın 8,7%'si arttığı tespit edilmektedir. Bronşektazi hastalığı ile en çok ilişkili bozukluk kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)tır (5). Yapılan son çalışmalarda primer bakım verileri bronşektazi insidansı ve prevalansının yaşla arttığını göstermektedir. İngiltere'de, 2004 ve 2013 yılları arasında insidansı ve prevalansı, yıldan yıla artmaktadır. Neredeyse tüm yaş gruplarının bir artışı olup en fazla 70 yaşın üzerindeki kadınlarda artmaktadır. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek oranlar bulunmaktadır. En yüksek prevalans ve insidansa sahip erkekler 65 yaşın üstüdür (22). Ülkemizde yapılan çalışmalarda 4 yıllık sağ kalım oranının klinik bronşektazili hastalarda % 58 olduğu görülmektedir. Düşük vücut kitle indeksi, ilerleyen yaş, hipoksemi, hiperkapni (kanda karbondioksit fazlalığı), kötüleşen dispne ve akciğer fonksiyonunda bozulma, mortalite artışı ile ilişkilidir. Amerika'da ise erişkinlerde 100000'de 52, New Zellanda'da çocuklarda vaka tekrarı 100000'de 3.7 olarak görülmektedir (23). Ülkemizde bu konuda yeterince çalışma yoktur, bu nedenle çalışmamız oldukça önem taşımaktadır.

### **2.1.2 Bronşektazi eksaserbasyonu**

Bronşektazi, sık rastlanan solunum yolu enfeksiyonları ile karakterize edilmiş, heterojen bir kronik solunum hastalığıdır. Genel olarak, bronşektazi eksaserbasyonu erişkinlerde siktir. Farklı çalışmalar, alevlenme sıklığının, hava yolu ve sistemik inflamasyon (20) ve ilerleyici akciğer hasarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Bronşektazi eksaserbasyonu için kilit belirtiler, en az 48 saat içinde, öksürük, balgam hacmi ve / veya kıvamı, balgam pürülansında nefes darlığında artma ve / veya egzersiz toleransında azalma, yorgunluk ve / veya halsizlik bereberinde hemoptizi olan hastalarda bronşektazi tedavisinde bir değişiklik yapılması gerektiğini saptayan bir klinisyen bulunmasıdır (5). Birçok araştırmacılar bronşektazi hastalığı nedeniyle hastaneye yatan hasta sayısında artış bulunduğunu tespit etmektedirler. Bazı çalışmalar eksaserbasyon sıklığını daha ileri yaştaki hastalarda bronşektazinin ekonomik yükünün ana belirleyicilerinden biri olarak tanımlamaktadır (21). *P. aeruginosa*'nın kronik infeksiyonu, hastanede yatış riski ve mortalite (22) ile ilişkilidir. Bronşektazi hastalarında KOAH veya astım birlikteliğinin eksaserbasyon riskini arttırdığı bilinmektedir (23). Eksaserbasyon risk faktörlerinden bir diğeri ise beslenme durumudur. Sağlıklı insanların immün cevabı, beslenme durumundan oldukça etkilenmektedir (24). Bronşektazi hastalarının uzun dönem sağ kalım sürelerinin BMI'den etkilendiği görülmektedir (25). Bazı araştırmacılar bronşektazi eksaserbasyonu ve kronik infeksiyonlar ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki olduğunu açıklamaktadır (26). Bronşektazi hastalarında BMI  $\leq 18,5$  Kg/m<sup>2</sup> artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Bazı bölgelerde sosyo-ekonomik faktörlerin hem çocuklarda hem de yetişkinlerde eksaserbasyon riskini etkileyebileceği görülmektedir. Son zamanlarda alevlenme geçiren hastaların balgam kültürlerinde *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *H.influenzae* ve *Moraxella catharrhalis*'i mikrobakteriler olarak en sık görülmektedir. Ancak en çok görülen *S.Pneumoniae*'dir (28). Bronşektazide en sık görülen virüsler koronavirüs, rinovirüs, influenza virüsü (A ve B), metapneumovirüs, solunum sinsityal virüsü ve parainfluenza 3'tür (28–30). Genel olarak 65 yaş üstü insanlarda grip virüsü ve pnömokok infeksiyonu için aşıların kullanılması özellikle, kronik solunum yolu hastalıklarında önerilir (31,32).

### **2.1.3 Bronşektazi ve sigara kullanımı**

Bronşektazi hastalarında aktif sigara içenlerin sigara içmeyenlere kıyasla ölüm olasılığı 1.98 kat olup, sigarayı bırakanlarda ölüm olasılığı 1.87 kat fazladır (33). Amerika Birleşik Devletleri'nde, sigara içilmesi ölümlerin ana nedeni olup, her yıl yaklaşık 480.000 prematüre ölüm vakası vardır (34). Yetişkinlerde dikkate alınması gereken en önemli neden sigara kullanımıdır. Sigara kullanılmaktan ortaya çıkan

kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerin %50'sinde (YÇBT)'de bronşektazi kanıtı vardır (35).

#### **2.1.4 Bronşektazi Patogenezi ve Fizyopatolojisi**

Kronik hava yolu inflamasyonu ve sık infeksiyonlarla kalıcı bronşiyal dilatasyon bronşektazi (BE)'nin temel karakteristiğidir (5). Bronşektazi için patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Bugünlerde en çok kabul edilen açıklama Cole'un kısır döngü modelidir. Konak, solunum patojenleri ve çevresel faktörler arasında karmaşık bir etkileşim içermektedir. Genetik yatkınlığa sahip insanlarda genetik ve çevresel balgam klirensinin bozulması, mikroorganizmaların bronş ağacında toksinler üretebilmek için uzun süre kalmasına neden olmaktadır. Aynı zamanda, inflamatuvar ve immün tepkiler mikroorganizmaları ortadan kaldıramamaktadır. Bu mekanizmalar birlikte akciğer hasarına neden olup ve “kısır döngü” olaylarına yol açmaktadır (1). Bronşektazi hastalarında genellikle balgam anormal ve daha karmaşıktır, ayrıca trakeobronşiyal klirensi normalden daha yavaştır(36). Bronşektazide immün yanıt esas olarak nötrofil kaynaklıdır. Hastaların hava yollarında kemokin ve proinflamatuvar sitokin (interlökin 6 ve 8) artması görülmektedir (37,38). Yüksek seviyelerde nötrofil kaynaklı proteazlar proteolitik bir aktivite oluşturmakta ve pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırıp hava yolunun daha fazla hasarına neden olmaktadır. İnflamatuvar yanıtta T hücresi infiltrasyonu, bozulmuş makrofaj fagositoz ve değişken epitel hücre fonksiyonu ilave mekanizmalar olarak bulunmaktadır. Oksidatif stres döngüsünden kaynaklanan reaktif oksijen türevleri, hücrelere ve çevresindeki dokulara zarar verip ilave oksidatif strese neden olmaktadır (39). Bronşektazi hastaların balgam, bronkoalveolar lavajda bronş biyopsilerinde kemotaktik moleküller CXCL-8 ve lökotrien LTB4 gibi yüksek seviyelerde bulunmaktadır (37). KF olan bronşektazi ve KF olmayan bronşektazi durumlarda birbirine benzeyen inflamatuvar özelliklere sahiptir. Her ikisinde nötrofil hakim bir inflamatuvar olarak görülmektedir (40,41). İnflamatuvar profilleri, küçük miktarda anti-inflamatuvar sitokinler IL-10 gibi ve devamlı olarak proinflamatuvar sitokinleri (örneğin, interlökin -6, IL-1, tümör nekroz faktörü [TNF]) artışını göstermektedir (42). Genelde sistemik inflamasyon belirteçleri olan beyaz kan hücre sayısı, TNF- $\alpha$  seviyeleri ve serum C-reaktif protein gibi biyobelirteçlerin kronik olarak yükselmesidir (43). Bronşektazi hastalarının serumunda E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 düzeyleri de yüksek olarak bulunmaktadır (44).

### 2.1.5 Komorbiditeler

Bronşektazi hastalarında genellikle eşlik eden komorbid hastalıklar vardır. Ancak bu komorbiditelerin doğası, prevalansı ve hastalığın şiddeti tam olarak anlaşılammaktadır. KOAH ile birlikte bronşektazi olan hastalarda mortalite riski daha yüksek olabilmektedir. KOAH hastalarında bronşektazi eşlik ettiyse, daha kötü solunum semptomları, eksaserbasyon ve mortalite riski beklenmektedir (45). Bronşektazi hastaları diğer önemli hastalıkların geliştirmesine de neden olabilir Bronşektazi hastalarında, pulmoner hipertansiyon akciğer kanseri ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler bulunabilmektedir. Romatoid artrit ve bronşektazi hastalarına immünosupresif ilaçlar verilmesi nedeniyle komplikasyon oluşum olasılığını artırmaktadır. KOAH ile bronşektazi hastaları, hava yolu inflamasyonu ve sigara içmenin sinerjik etkileri nedeniyle akciğer kanseri riski altında olabilmektedirler. Bronşektazi hastalarında bazı hastalıkların (kardiyovasküler hastalık, pulmoner hipertansiyon, kognitif yetersizlik ve akciğer, özofageal ve hematolojik maligniteler gibi) daha yaygın olduğu görülmektedir. Hipertansiyon, yüksek kolesterol ve osteoporoz en sık görülen komorbiditelerdir. Komorbid hastalıklar bronşektazi morbiditesini ve mortalitesini arttırmaktadır. Ayrıca, tedavisini de zorlaştırmaktadır. Bu hastalıkların da tedavilerinin yapılması gerekir (46).

### 2.1.6 Etiyoloji

Bronşektazi vakalarının % 50'si henüz idiyopatik olarak sayılmaktadır. Ancak bronşektazi hastalarının iyileşmesi için potansiyel nedenlerin araştırılmasının faydası vardır. Bazı araştırmacılar ayrıntılı bir incelemeden sonra, vakaların % 47'sinde spesifik bir etiyoloji bulmuşlardır. Bronşektazi nedeninin belirlenmesi hem prognoz hem de tedavi için önemlidir. Beklenenin altında solunum yolu enfeksiyonu prevalansı (%29), hümorale immün defektleri ve özellikle de defektif antikor üretimi (%7) olan önemli sayıda hasta görülmüştür. Primer immün yetmezlik hastalıklarından şüphelenildiğinde serum immünglobulinleri, toplam IgG ve en az iki polisakkarit antijenine spesifik antikor yanıtları incelenmelidir ve özellikle tekrarlayan piyojenik sinopulmoner enfeksiyonları olan hastalarda önemlidir. Bronşektazinin diğer yaygın nedenleri alerjik bronkopulmoner aspergillozun (ABPA;tüm popülasyonun%7'si) ve KF'nin (%3) kadarını oluşturmaktadır (47). Bronşektazi etiolojisinde enfeksiyon (çocukluk çağı enfeksiyonları, nekrotizan pnömoniler, tüberküloz), bronşları tıkayan hastalıklar (kansere, yabancı cisim, lenf nodu büyümesi gibi), konak savunmasında kalıtsal yada

edinsel bozukluklar (X bağımlı agamaglobulinemi, HIV enfeksiyonu gibi), immün hastalıklar, inhalasyon hasarları ve aspirasyon, kalıtsal hastalıklar (kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği), bronşiyal ve vasküler yapının konjenital anomalileri, parankimal fibrozis ve diğer nedenler (sarı tırnak sendromu, alerjik bronkopulmoner aspergillozis gibi) sayılabilir (19). Bronşektazi ile ilişkili çok sayıda faktör ve durum vardır. Ancak en yaygın durum idiyopattır.

#### **2.1.6.1 Kistik Fibrozis ve Kistik Olmayan Fibrozis Bronşektazi**

Bronşektazi genellikle KF ve KF olmayan bronşektazi olarak sınıflandırılır. Yetişkinlerde bronşektazi ile ilgili bilimsel çalışmalar genel olarak KF olmayan formu vurgularlar. Bugüne kadar bu farklılık hakkında tartışma vardır. KF, kistik fibrozis transmembran geçirgenlik düzenleyici (KFTR) genindeki bir mutasyondan ortaya çıkar. KFTR, sodyum ve klorürün hava yolu epitel hücrelerinin apikal membranından hareketinden sorumludur. KFTR geninin tanınmış 1000'den fazla mutasyonu vardır. Son zamanlarda KF'nin yetişkinlerde atipik olarak ortaya çıkabileceği görülür. Bronşektazi olan yetişkinlerde tanı konmamış bilinmez. Hem de son çalışmalarda KF'nin prevalansı düşük olduğunu düşünülür. (48).

#### **2.1.6.2 Mukosilyer Klerens**

Mukosilyer klirens, patojenik mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattıdır. Mukosilyer klirensde her hangi bozulma bronşektaziye yol açar. KF'ye ek olarak mukosilyer defektler vardır. Bunlar primer silyer diskinezi sendromu ve Young sendromu gibidir. Primer silyer diskinezi, immotil silyalar salgıların kalması ve mikrobiyal patojenlerin bulunması ile karakterize edilir. Primer silyer diskinezi olan hastaların yaklaşık yarısında Kartagener sendromu (bronşektazi, sinüzit ve situs inversus) vardır. Young sendromu obstrüktif azospermi ve vizkoz, zorlu temizlenen mukozadan mukosilyer klirensin defekti ile karakterize edilir. Aile öyküsü ve infertilite, primer mukosilyer bozukluğun faktörleri olarak düşünülür. Mukosilyer bozuklukların tanısının konulması zordur, çünkü enfeksiyon silyer fonksiyona bağımsız olarak zarar verir. Bununla birlikte, silyaların elektron mikroskopisi oldukça spesifik ve rutin olarak uygun değildir (48).

#### **2.1.6.3 Postenfeksiyöz Komplikasyonlar**

Bronşektazi ile en sık ilişkili faktör çocukluk çağı enfeksiyonudur. Genel olarak kısa süreli alt solunum yolu enfeksiyonu bronşektazinin ortaya çıkmasına yeterlidir.

Sağlıksız kalan ve tekrarlayan infeksiyonu olan popülasyonlarda yüksek bir bronşektazi insidansı vardır. Ancak başka faktörler de mevcuttur. İmmün fonksiyonları veya solunum yollarında primer bozuklukları olan hastaların şiddetli veya tekrarlayan infeksiyonlara uğrama olasılığı daha yüksektir. Örneğin, KF'li hastalar erken çocukluk çağında ciddi infeksiyonlara maruzdur. Mikobakteriyel infeksiyonlar [esas olarak Mycobacterium tuberculosis ve Mycobacterium avium kompleksi (MAK)] bronşektaziye yol açabilir. MAK infeksiyonları genellikle yaşlı kadınlardaki sağ orta lob ve lingula etkileyen spesifik bir klinikopatolojik subtipi sahiptir. Bu klinik fenotipe bazen “Lady Windermere sendromu” da denir. MAK bronş obstrüksiyonu, yavaş ilerleyen akciğer harabiyeti ve akciğer nodüllerine neden olabilir (48).

#### **2.1.6.4 Yabancı Cisim Aspirasyonu**

Yabancı cisim aspirasyonları pnömoni, vizing, bronşektazi veya atelektazi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bronşektazi ana bir komplikasyondur. Yabancı cisim aspirasyonu ile tanı arasında geçen süre uzadıkça bronşektazi komplikasyon riskini artırır. 30 günden fazla tanı gecikmesi olan hastaların % 25'inde bronşektazi gelişir (49). Mide içeriğinin aspirasyonunun reflüsü bronşektazinin önemli etyolojik faktöründen biri olabilir. Bronşektazi ile ilişkili aspirasyonun, beklenenden daha yüksek Helicobacter (H) pylori insidansı seroprevalansı olduğu bildirilmiştir. Ancak, başka bir çalışmada H.pylori ve bronşektazi arasında bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir. Özofajit ve özofagus darlığı olan deneklerin 100.000 deneğinin retrospektif çalışması, bronşektazi insidansında artış olduğunu bulmuştur (48).

#### **2.1.6.5 İmmün Yetmezlikler**

Bronşektazi ile ilişkili çok sayıda immün yetmezlikler vardır (48). İmmün nedenli bronşektazi ile ilişkili en klasik durum hipogamaglobulinemidir. Hipogamaglobulinemi hastaları piyojenik bakterilerin, S.pneumoniae gibi, infeksiyonlarına maruz kalabilirler. Bronşektazide hipogamaglobulinemi insidansının% 3 ile % 10 arasında olduğu bildirilmiştir. İmmünoglobulin G (IgG) alt sınıflarının eksikliği, farklı çalışmalarda% 2 ile % 48 arasında olduğu bildirilmiştir. IgG alt sınıflarının yetmezliğinin infeksiyonlara bağlı olduğu bilinmez. İnsan immün yetmezlik virüsü(HIV) bronşektazinin önemli bir nedenidir ve ilerlemiş hastalıklara eşlik ederek ortaya çıkar. Bronşektazi ile ilgili diğer immün yetmezlikler; MHC-1 eksiklikleri, TAP-1 eksiklikleri, interferon gama reseptör bozukluklarını içerir. Kanser bronşektazinin bir nedeni olabilir. Akut lenfoblastik lösemi kemoterapi gören

çocukların riski daha yüksektir. Kronik lenfositik lösemi ve hipogamaglobulinemi aynı zamanda ortaya çıkabilirler. Bazı immün fonksiyon bozukluklarının hiperaktif yanıtı ile karakterize edilir. Alerjik Bronko Pulmoner Aspergillozis (ABPA), fungal komensal aspergillus'a karşı şiddetli bir alerjik reaksiyondan kaynaklanır. Dünya çapında immün yetmezliğinin baskın nedenleri beslenme yetersizliği/sosyal dezavantajı ve yaşlanmadır. Beslenme yetersizliği/sosyal dezavantajı, yerli toplumlar ve gelişen ülkelerde immün fonksiyonunun bozulması ve bronşektazi gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Çocukluk çağında başlayan bronşektazi genellikle rinosinüzit ile ilişkilidir (35).

#### **2.1.6.6 Mekanik Bronş Obstrüksiyonu**

Bronşların obstrüksiyonu, bronşektazi gelişiminin önemli bir mekanizmasıdır. Bronşların obstrüksiyonu hem primer hem de sekonder neden olarak aşırı sekresyon ve zayıf mukosilyer klirens ile ilişkilidir. Primer hava yolu obstrüksiyonu lokalize bronşektazi ile ilişkilidir. Ayrıca bronkojenik karsinom durumunda çok yaygındır (48). Çocuklarda yabancı cisim inhalasyon ihtimalini dikkate almak gerekir. Sekonder obstrüksiyonlu sekresyonların retansiyonu, devam eden bronşektazi patolojisinde oldukça önemli bir rol oynayabilir (35).

#### **2.1.6.7 Romatizmal/Kronik İnflamatuvar Hastalıklar**

Bazı kronik inflamatuvar hastalıklar, özellikle romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı önemli etiyolojik faktörlerdir. Bronşektazi, romatizmal artrit önceden ortaya çıkabilir. Bazı araştırmalarda romatizmal artrit sonra da ortaya çıkabildiğini bildirilmiştir. Romatoid artrit kliniklerinde bronşektazi insidansı %1 ile %3 arasında bildirilmiştir. Bazı çalışmalar Romatoid artrit (RA) hastalarında bronşektazi prevalansının %30 olduğunu bildirmiştir. Bu hastaların aldığı immünoşüpresan ilaçlar da bronşektazi gelişiminde bir risk faktörü olabilir (35,48).

#### **2.1.6.8 Alfa-1 Antitripsin Eksikliği**

$\alpha$ -1-antitripsin eksikliğinin primer belirtisi KOAH'dır. Son araştırmalarda  $\alpha$ -1-antitripsin eksikliği olan hastaların %90'dan fazlasının bronşektazisi de vardır. Ancak hastalığının sadece % 27'si klinik olarak önemlidir (48).

#### **2.1.7 Bronşektazide Klinik Bulgular**

Bronşektazinin önemli semptomu hemen hemen her zaman kronik öksürüktür. Kronik öksürüğün süperatif akciğer hastalığına bağlı olup olmadığını belirlemek için

semptomun nedeni ve sıklığının değerlendirilmesi gerekir. Kronik infeksiyonla ilişkili öksürük genellikle ıslak ve fazla miktarda çıkarılan balgamile karakterizedir. Bronşektazili çocuklarda vizing ve göğüs ağrısı bulunabilir. Hemoptizi çocuklarda çok gözlenmez ve görüldüğünde de genellikle hafiftir. Çocuklarda tekrarlayan viral solunum yolu infeksiyonları tekrarlayan öksürüğün en yaygın nedenidir. Antibiyotik tedavisine hızlı bir yanıt, teşhisin konulmasına yardımcı olabilir. Göğüs oskültasyonunda raller gibi anormal fiziksel bulguların devam etmesi, ileri bir araştırma gerektirir. Araştırmacılar bazı durumlarda çomak parmak bildirmişlerdir. İlaç kullanım veya cerrahi tedavi ile geri dönebilir (50,51). Erişkinde en sık rastlanan semptom öksürüktür (% 90'dan fazla), bu öksürükle birlikte balgam çıkarma hastaların % 75'inde görülmektedir. Balgam mukoid, mukopürülan yada pürülan olabilir. Bazı hastalarda öksürük ile balgam çıkmaz ve bu durum kuru bronşektazi olarak adlandırılır. Dispne %72-83 oranında görülür ve hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir, bu hastalarda solunum fonksiyon testleri de bozuktur. Hemoptizi sık görülür ve ilk başvuru sebebi olabilir (% 45-51). Bu hastalarda anksiyete ve depresyon da sık görülmektedir. Fizik muayenede; alt loblarda kaba raller sıklıkla duyulur. Beraberinde ronküslerde duyulabilir. Hastalarda çomak parmak diğer bir bulgudur. Çocukluk çağından beri beonşektazi olan olgularda gelişme geriliği, vücut kütle indeksinin azalmış olduğu saptanabilir. Yaygın ve ileri dönemde siyanoz görülebilir (19).



**Tablo 2-1: Bronşektazi semptom ve bulguları(51).**

<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik öksürük</li><li>• Balgam çıkarma (veya balgam çıkarmak için çok küçük olan çocuklarda devamlı/rekürren yaş öksürük öyküsü)</li><li>• Hırıltılı solunum</li><li>• Göğüs ağrısı</li><li>• Hemoptizi</li><li>• Dispne</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kaba raller</li><li>• Vizing</li><li>• Sibilan veya sonor ronküsler</li><li>• Çomak parmak</li><li>• Göğüs deformitesi</li><li>• Siyanoz</li><li>• Gelişme geriliği</li></ul>

**Tablo 2-2: Bronşektazinin tanısal ipuçları(51)**

<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Önceki pnömoni öyküsü.</li><li>✓ Açıklanamayan neonatal taşipne (primer siliyer diskinezi).</li><li>✓ Doğumsal akciğer hastalığı.</li><li>✓ Gastroözofageal reflü veya işlevsiz yutma öyküsü (aspirasyon).</li><li>✓ Aural akıntılı tekrarlayan süperatif otitis media (primer siliyer diskinezi).</li><li>✓ Geçmiş veya var olan immunodefisiyans/ immünosupresyon.</li><li>✓ Anti-astım tedavisine cevap verilememesi.</li></ul>
--

## **2.1.8 Bronşektazide Tanı**

### **2.1.8.1 Öykü ve Fizik Muayene**

Öykü ve fizik muayene bronşektazi hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Etyolojik faktörleri ortaya çıkarmak için semptom başlangıcı yaşı ve semptomların karakteri bilinmesi gerekir. Balgam üretiminin miktarı ve karakteri, hastalığın şiddeti ve potansiyel nedenleri hakkında bilgi sağlayabilir. Genelde boğmaca veya kızamık gibi çocukluk hastalıkları öyküsü etyolojide önemlidir. Bu infeksiyonlardan birinin bronşektazi nedeni olarak belirlenimin doğruluğu şüpheli olmakla beraber aşılardan önce çocukluk infeksiyonlarının yaygınlığı olarak göz önüne alınmalıdır. Pankreatit

öyküsü veya pankreas yetmezliğini KF'yi gösterebilir. Fertilite problemleri primer siliyer diskinezi (PCD), KF veya Young sendromu olasılığı bulunmasını artırır. Muayene, hastalığın nedeni ve ciddiyeti hakkında yararlı bilgiler de sağlayabilir. Fizik muayene beslenme durumu hakkında ipuçları verebilir. Bronşektazili kadın hastalarda torasik iskelet anormallikleri (pektus ekskavatum ve skolyoz gibi) daha yaygındır. Akciğer muayenesinde bronşektazi ile ilgili bulgular ortaya çıkabilir. Bunlar vizing, ronkuslar ve rallerdir (52).

### **2.1.8.2 Radyolojik Bulgular**

Bronşektazi, düz göğüs grafisinde görülen anormalliklere yol açabilir. Genişlemiş, sıvı dolu bronşlar 'eldivenli parmak' gölgelerine neden olabilir. Yetişkinlerde normal bir göğüs röntgeninin bronşektazi tanısında önemli olduğu ileri sürülmüştür. Ancak çocuklarda tanımlaması için yetersiz olabilir. Önceleri bronşektazi hastalığının tanımlanmasının en iyi tekniği bronkografiydi. Ancak bu teknik hava yolu anatomisini hem iyi gösteremiyordu, hemde alerjik reaksiyonlara sebep olabiliyordu, çünkü kontrast maddeleri kullanılması gerekiyordu. Ayrıca sedasyon uygulanması da gerekiyordu. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü akciğer tomografi tetkiki (YÇBT) bronkografinin yerini almıştır. Bu günlerde bu teknik bronşektazi tanısında en çok kullanılan yöntemdir. YÇBT çok duyarlı bir teknik olmasına rağmen, erken bronşektazilerde benzer bulguların diğer akciğer hastalıklarında da görülebilmesi nedeniyle faydası sınırlı olabilmektedir. Bu yöntem kullanılarak bronşların dilasyonu, bronşların mukusla dolu olması, hacim kaybı, bronş duvarının kalınlaşması, bronşların bir araya toplanması ve kist oluşumu saptanabilir (50,51). BT taramasında en yaygın patern tübüler bronşektazi olup özellikle multilobüler hastalıktır (48).

### **2.1.8.3 Solunum Fonksiyon Testleri**

Bronşektazi, hafif ile orta derecede hava akımı obstrüksiyonu ile karakterizedir. Solunum fonksiyon testleri reverzibilite testi, akciğer volümü ve karbon monoksitle yapılan difüzyon kapasitesi içerir. Solunum fonksiyon testi, hastaların başlangıç değerlendirilmesinde rutin olarak tavsiye edilir. Bronşektazide hava akımı obstrüksiyonu mekanizması ilk olarak küçük hava yollarındaki inflamasyondan kaynaklanabilir. Düşük zorlu vital kapasite (FVC), solunum yollarının mukus ile dolduğunu, zorlu ekshalasyonla kollabe olduğunu veya akciğerde konsolidasyon olduğunu gösterebilir. Solunum yolu hiperreaktivitesi bronşektazi ile ilişkili olabilir. Bu hiperreaktivite astıma ya da kronik bronşiyal inflamasyonun etkilerine bağlı olabilir

(48). Hava yolu hiperreaktivitesi, infeksiyondan kaynaklanan hava yolu inflamasyonunun bir manifestasyonu olabilir (35).

Diffüz bronşektazi hastaları tipik olarak 1 sn'de zorla ekspiratuar volüm (FEV1) azalması ve FEV1 /FVC zorlu vital kapasite (FVC) oranının azalması ile karakterize edilir. Ağır durumlarda obstrüktif ve restriktif patern birlikte görülür (5).

#### **2.1.8.4 Bronkoskopi**

Çoğu bronşektazi hastalarına tanı konulmasında bronkoskopiye gerek yoktur. Ancak, tek taraflı fokal bronşektazi hastalarında tıkaçıcı bir lezyonu (yabancı cisim aspirasyonu gibi) ekarte etmek için bronkoskopi yapılmalıdır. Çoğu bronşektazi hastaları, mikrobiyolojik testler için balgam örneği verebilir ve bu amaçla bronkoskopiye de gerek kalmaz. NTM ile ilişkili bronşektaziden şüphelenildiğinde ve hasta yeterli bir balgam örneği veremediğinde bronkoskopi yapılmalıdır, çünkü verim balgamdan üç kat daha fazladır (52).

#### **2.1.8.5 Mikrobiyolojik İnceleme**

Bronşektazi olan hastaların balgamından bir dizi patojen izole edilmiştir. Önceki çalışmalarda bildirilen ana iki patojen Haemophilus (H) influenzae ve P.aeruginosa'dır. Diğer önemli izolatlar S.pneumoniae, Moxarella catarrhalis ve tüberküloz olmayan mikobakteriler (NTM). Staphylococcus aureus nadirdir. Staphylococcus aureus izolasyonu KF'un olası varlığını gösterir. H.influenzae bronşektazi hastalarında en sık görülen bakteridir. Bazı araştırmacılar bu bakterinin hastaların% 70'inden fazlasında bulunduğunu bildirmiştir. Balgam örnekleri her zaman alt hava yollarının mikrobiyolojik profilini tam olarak yansıtmaz. Bronşektazide H'tan sonra sıradaki yaygın patojen Pseudomonas aeruginosa'dır. Psödomonas daha kötü akciğer fonksiyonu, daha fazla balgam ve hospitalizasyon ve daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Pseudomonas türleri biyofilm oluşturabilir. Bronşektazide viral infeksiyonların rolü çok iyi bilinmemektedir. Bazı çalışmalar adenovirüsün bronşektazi gelişiminde önemli rol oynadığını bildirmiştir. HIV önemli bir etiyolojik role sahiptir. Bronşektazi alevlenmelerinde virüslerin rolü henüz ispat edilmemiştir (35). Bronşektazi hastalarının balgamında genel olarak maya ve küfler gibi bir veya daha fazla fungus bulunmaktadır. Bunlar fırsatçı mikroorganizmalar olup zayıf savunma mekanizmalarının olduğu durumlarda solunum yollarına yerleşir ve çoğalırlar (52).

### 2.1.8.6 Diğer Testler

Büyük çocuklarda balgam kültürü yapılabilir. Daha küçük çocuklarda, öksürük sürüntüleri veya nazofaringeal aspiratlar genellikle bakteri kültürü için alınır. Fiberoptik bronkoskopi, lavaj sıvısı, alt solunum yollarından örnekler incelenerek bronşektazi enfeksiyon etkeni saptanmaya çalışılır. Bronkoskopi de anatomik hava yolu anormallikleri gösterebilir. Süperatif akciğer hastalığı olan tüm çocuklara immun fonksiyon testleri ve ter testi yapılmalıdır. Tablo 3 daha yaygın olarak yapılabilecek testleri gösterir. Bazı testler HIV antikor testi gibi bireysel olarak değerlendirilmelidir (51).

**Tablo 2-3: Bronşektazi ile ilgili Ek Testleri(51)**

- Balgam / öksürük sürüntü / bronş lavaj kültürü
- İmmüoglobulinler ve immüoglobulin G alt sınıfları
- Spesifik antikor seviyeleri ve düşükse güçlendirici aşılarla yanıt
- Kronik granülomatöz hastalık için nötrofil oksidatif patlaması
- Ter testi
- Kontrast yutması ve pH çalışması
- Video floroskopi
- Bronkoskopi
- Siliyer biyopsi

### 2.1.9 Tedavi

Tedavide temel amaç semptomların kontrolü, yaşam kalitesinin artırılması ve akciğerlerin korunmasıdır. Bronşektazide altta yatan sebebe göre tedavi planlanmalıdır. Hastalığın tedavisinde ilk yapılacak hasta eğitimidir. Hastaların alevlenme, balgam çıkarma teknikleri, balgam rengi ve miktarındaki değişiklikler ve antibiyotik kullanımı konularında eğitilmesi önemlidir. Bu hem hastanın doktora vaktinde gelmesini hem de hastanın enfeksiyonlardan korunma yöntemleri konusunda daha bilinçli olmasını sağlar.

Tedavide fizyoterapi önemli bir yer tutar. Pulmoner sekresyonların temizlenmesi için; bol su içilmesi, mukolitik ve ekspektoran ilaçların kullanılması, postural drenaj ve solunum fizyoterapisi hastalığın tedavisinde yararlıdır.

Farmakoterapide; bronkodilatör ilaçlar, gerekli durumlarda uygun antibiyotikler, ekspektoran ve mukolitik ilaçlar, gerektiğinde steroidler kullanılabilir.

Bronşektazide cerrahi tedavi; özellikle lokalize bronşektazilerde hastanın yaşı ve genel durumu dikkate alınarak uygulanabilir. Ağır hemoptizi olması durumunda eğer hasta uygunsa cerrahi, değilse bronşiyal arter embolizasyonu yapılabilir.

Akciğer nakli; yaygın bronşektazi olgularında yapılabilen diğer bir tedavidir (19).

### **2.1.10 Prognoz**

Antibiyotik çağından ve aşılardan önce ölümcül bir hastalık olmasına rağmen son yıllarda hastalığın iyi tedavi edilmesi ve hastaların eğitilmesi nedeniyle yaşam kalitesi ve süresi uzamıştır (19).

## **2.2 Telomeraz**

Kromozom uçlarını bozulma ve füzyondan koruyan, DNA-proteinden oluşan yapılara telomerler adı verilmektedir (53). Telomerler genomik bütünlüğün korunması için gereklidir. Kromozomların uçları telomerler olmadan, “tamir edilmiş” olacaktır ve bu da kromozom füzyonuna ya da büyük genomik instabiliteye yol açmaktadır. Her hücre bölünmesinde telomer 50-200 bp kısalmaktadır, çünkü DNA sentezinin geciken zinciri, kromozomun aşırı 3'ucunu tekrarlayamamaktadır (54). İnsanlarda ve diğer omurgalılarda, telomerik DNA dizisi, TTAGGG'nin heksanükleotit tekrar dizisinden oluşmaktadır (55). Bu diziler, kromozom uçlarındaki binlerce baz çifti oluşturmakta, yenidoğanın kordon kanında yaklaşık 10 kb' uzanmaktadır (56). Telomer DNA özel bir koruyucu protein grubu ile bağlanmaktadır (10). Sağlam shelterin bileşenlerinin kombinasyonu ve yeterince uzun kanal parçasına sahip bir telomerin, kromozom ucunu DNA hasarı, zararlı degradasyon veya genomun dengesini bozan rekombinasyon yada füzyon olaylarından korumak için önemlidir(55). Telomeraz, RNA'ya bağımlı bir DNA polimeraz ve revers transkriptazdır. Temel fonksiyonu telomer uçlarını uzatmaktadır (57). Telomer sentezi için telomeraz revers transkriptaz (TERT) katalitik altbiriminden ve kalıbı içeren RNA kısmından (TERC) oluşur. TERT ve TERC her ikisi telomer koruması ve uzamasının katalitik aktivitesinin gerçekleşmesi için gerekli ve yeterlidir (58). Telomeraz diğer revers transkriptazlarla ilgisi vardır, [örneğin, insan immün yetmezliği virüsü (HIV), uzun terminal tekrarları (LTR'ler), grup II intronları vb. ]. İnsan TERT geni, 5p15.33 kromozomunda bulunurken (59), TERC 3p26.3'te bulunmaktadır (60). Telomeraz enzim kompleksinin yüksek oranda korunmuş ve sıkı

bir şekilde düzenlenmiş katalitik altbirim TERT (telomeraz revers transkriptazı), bir RNA kalıbından telomerik heksanükleotitleri revers transkripsiyon yaparak telomerlerin uzunluğunu koruyup restore etmektedir (61). Telomeraz enzimatik fonksiyonu ile telomerlere DNA sekansları ekleyebilmektedir. Böylece DNA replikasyonu sırasında meydana gelen kayıp telafi edilmektedir (62). Telomerazın hTERT (human telomeraz revers transkriptaz) bileşeninin kanonik olan (telomer uzaması) ve kanonik olmayan fonksiyonları bilinmektedir. Telomeraz enzimatik aktivitesi kanonik olarak çalışırken, kromozomal uç füzyonuna, kromozomal instabiliteye ve telomer erozyonuna karşı korumaktadır. Telomeraz altbirimi hTERT'nin telomerik olmayan hücre sağkalımı, hücre proliferasyonu, mitokondriyal fonksiyon, gen ekspresyonunun regülasyonu, kök hücre biyolojisi, kromatin yenilenmesi ve hücrenel transformasyon gibi çeşitli hücrenel fonksiyonları vardır, ayrıca mitokondriyal lokalizasyona bağlı oksidatif strese ve apoptozise karşı koruyucu fonksiyonda yer almaktadır. İnsanlarda genellikle telomeraz germline kök hücreleri ve tümörlerinde bulunmaktadır. Bu nedenle, universal tümör ile ilişkili antijen olarak iyi bir adaydır (54). Telomeraz aktivitesi çoğu yetişkin fare dokusunda persistanttır. Telomeraz çoğu insan embriyonik dokusunda aktiftir, gebeliğinin 20.haftasına kadar onun seviyeleri gittikçe azalmakta, örneğin karaciğerdedir (63). Telomeraz, multipl moleküler seviyelerde düzenlenmektedir. İlk olarak, hTERT'nin transkripsiyonuyla birlikte RNA'nın (hTR veya hTERC olarak adlandırılır), transkripsiyonu aktive eden veya inhibe eden faktörlerinden etkilenmektedir. Östrojen ve progesteron gibi farklı hormonlardan da hTERT geninin düzenleyici aktivitesi etkilenebilmektedir. Telomeraz aktivitesi, insan lenfosit gelişimi, diferansiyasyonu ve aktivasyonu sırasında oldukça regüle edilmiş bir şekilde eksprese edilmektedir (64). Telomer uzunluğu hücrelerin replikatif yaşama süresini tespit etmektedir. Telomerler belirli uzunluğa ulaştığında yaşlanma programı aktive olup hücre bölünmesi durulmaktadır. Birçok kanser çeşitlerinde bazı araştırmalar, telomeraz aktivitesinin önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Kanser tedavisinde telomeraz inhibitörleri içeren ilaçların telomerlerin uzatmasına karşı efektif madde olarak kullanılabileceği tavsiye edilmektedir (65).

### **2.3 Deubiquitinaz**

Ubikuitinasyon, substratın proteazom ve lizozomu hedeflemesine aracılık etmektedir. Proteazom ve lizozom, hücredeki protein yıkımının ana bölgeleridir (66).

Ubikuitin iyi korunan 76 amino asitli bir polipeptittir. Tüm ökaryotlarda bulunmaktadır. Birçok hücrel işlemleri, hedef proteinlere Ub post-translasyonel modifikasyonu ile kontrol edilir. Bunlar Protein yıkımı, hücre döngüsü kontrolü, stres yanıtı, DNA onarımı, immün cevabı, sinyal iletimi, transkripsiyonel düzenleme, endositoz gibidir. Ub konjugatları, Gly'nin C terminali ile hedef proteinin Lys'in ε-amino grubu izopeptid bağı üzerinden bağlanmaktadır. Ub'ler kendileri veya heteroproteinli şekli ile dallanmış poli-Ub zincirleri oluşturmak üzere ek Ub moleküllerine bağlanmaktadır. Ub'in proteinlere bağlanması, Ub aktifleştiren enzim E1, Ub-konjüge eden enzim E2 ve Ub ligaz E3'ün etkisi ile katalize edilmektedir. Ubikuitinlenmiş proteinlerin sonucu kısmen Ub zincirinin uzunluğuna ve bağlanma tipine bağlıdır. Genel olarak, Lys29 veya Lys48 ile bağlanan dört veya daha fazla Ub kısmı olan substratlar, 26S proteazomu tarafından yıkılmaktadır. Lys63 bağlantılı ubikitinasyon endositoz, mitokondriyal inheritans, ribozom fonksiyonu, post-replikasyon DNA onarımı ve kinaz aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (67). Lizozom için hedeflenen membran proteinleri de Ub ile işaretlenmektedir Lizozom için hedeflenen membran proteinleri de Ub ile işaretlenmektedir (66). Ub dört farklı gen tarafından kodlanmaktadır. Bunlar UBB, UBC, UBA52 ve UBA80 (RPS27A)dır. Ub önce prekürsör olarak üretilmektedir. Aktif Ub oluşması için proteolitik işlemlere uğraması gerekmektedir. Substrat proteinlerine tek bir Ub kısmı bağlanabilmektedir. Bu işlem mono-ubikitinasyon adı verilmektedir. Mono-ubikitinasyon, çeşitli hücrel işlemlerde rol oynamaktadır. Bunlar protein translokasyonu, kinaz aktivasyonu, epigenetik düzenleme ve DNA hasar sinyali gibidir. N-terminal metiyonin ve Ub (K6, K11, K27, K29, K33, K48 ve K63) içindeki yedi lizin kalıntısı poliubikuitin zincirleri oluşturabilmektedir. Ubikitinasyon, zincir konfigürasyonuna ve bağlantıya göre birçok ek rol oynamaktadır. Protein ubikitinasyonu hem dinamik hem de geri dönüşümlüdür. Deubiquitinazlar veya DUBs'lar Ub'in hedef proteinlerden uzaklaştırılmasını katalize emektedir. Deubiquitinazlar Ub maturasyonu, geri çevirim ve düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. DUBs enzimatik kırılma mekanizmalarına göre iki ana sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar sistein proteazları ve çinko metaloproteazlarıdır. Sistein proteaz grubu katalitik dömaindaki sekans korumasına göre, dört sınıfa ayrılmaktadır. Bu günlerde bilinen beş DUBs ailesi vardır. Bunlar Ub C-terminal hidrolazlar (UCH'ler), Ub'e spesifik proteazlar (USP'ler), Machado-Joseph hastalığı (MJD) protein domaini proteazları, ovaryan tümör proteazları (OTU'lar) ve JAMM motifi çinko metaloproteazları ailesidir (16). İnsanlarda 90'a yakın DUBs vardır. Ancak biyolojik

rolleri ve hedef proteinleri birçoğu için bilinmemektedir. USP'ler, insanlarda en büyük DUBs'un sınıfı yaklaşık 60 proteazı vardır. Tüm DUBs'lar düzensiz kanser yollarında önemli roller oynamaktadır (16). Tüm ubiquitinlenmiş proteinler DUB'lar için potansiyel substratlardır. Ancak DUBs'ların çoğunun ubiquitinlenmiş hedef proteinlerine spesifikliği olmalıdır. Spesifilik büyük ölçüde hedef proteinlerin yapısına bağlıdır. Enzimatik spesifikliği etkileyen başka faktörler de vardır. Ubikuitinlenmiş proteinlerin DUBs'lara ulaşabilmesi, ubiquitinlenmiş proteinlerin subsellüler organellere hedeflenme hızı, substrat proteinlerine konjüğe edilen poli-ubikuitin zincirlerinin uzunluğu ve tipleri, ayrıca DUBs'lar ve hedef proteinleri ikisinin miktarı ve lokalizasyonu (67). USP 1 insan DUBs'un önemli enzimlerinden biridir. Ub spesifik proteaz 1 kısaltmasıdır. Birçok kanser tiplerinde USP 1 ekspresyonu regüle edilmektedir. Bu sebeple kansere ilaç bulunmasında USP 1 önemli hedefdir. USP 1'in, homolog rekombinasyon yoluyla çift zincirli DNA kopmalarının onarımına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (68).



## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Kullanılan Cihazlar ve Malzemeler

- ELISA okuyucusu (GF-M3000, Çin)
- ELISA mikro plak yıkayıcısı (GF, W3000, Çin)
- Masa üstü santrifüj cihazı (İsolab 603. 05. 001, Almanya)
- Buzdolabı (Ariston, İtalya)
- Derin dondurucu (Arçelik, Türkiye)
- Otomatik pipetler (İsolab, Almanya)
- Otomatik pipet uçları (İsolab, Almanya)
- Ependorf tüpleri (İsolab 078. 03. 002)
- Biyokimya tüpleri
- Santrifüj tüpleri
- Çeşitli cam malzeme

### 3.2 Kitler

#### 3.2.1 ELISA kitleri

Human Deubiquitinating enzyme

Elabscience katalog no: E2075Hu

Telomerase

Elabscience katalog no: E0934Hu

### 3.3 Hasta ve Kontrol Grubu

#### 3.3.1 Hastalar

Cumhuriyet Üniversitesi araştırma ve Uygulama Hastanesi pnömoloji kliniğine başvuran hastalardan, bronşektazi tanılı 33 kişiden oluştu. Çalışmaya katılan tüm hastalar klinik olarak stabil durumdaydı. Çalışmada bronşektazi hastalığı teşhis etmek için klinik öykü ile yüksek çözünürlüklü toraks BT taraması kullanıldı. Hastalar yaş ve cinsiyet yönünden herhangi bir ayırım yapılmadı. Hastalarımız çocukluk çağı enfeksiyonu sonrası bronşektazi olan kişilerden seçildi.

Bronşektazi tanısı YRBT ile konuldu. Tek lobu tutuyorsa lokalize, birden fazla lobu tutuyorsa yaygın bronşektazi olarak sınıflandırıldı.

Solunum fonksiyon testleri değerlendirilmesinde;  $\frac{FEV_1}{FVC} = 70$  ve  $FVC = 80$  sınır kabul edildi. Hastalar bu verilere göre obstrüktif, kombine ve normal olarak 3 gruba ayrıldı.

### 3.3.2 Kontrol Grubu

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuranlardan ardışık olarak klinik ve laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan sigara içen toplam 34 kişi cinsiyet ve yaş ayrımı yapılmaksızın kontrol grubuna alındı.

### 3.4 Kan Örneklerinin Toplanması

Hasta ve kontrol grubuna katılan kişiler bilgilendirip, aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı. Hasta ve kontrol grubunda bulunan bireylerden rutin biyokimya tüpüne 5-10 (5 mi 10 mu, net rakamı yaz) ml kan numunesi alındı. Alınan kan örnekleri 4000 RPM (Revolutions Per Minute)'de 16 dakika santrifüj edildi. Alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak çalışma yapılıncaya kadar -80C'de saklandı.

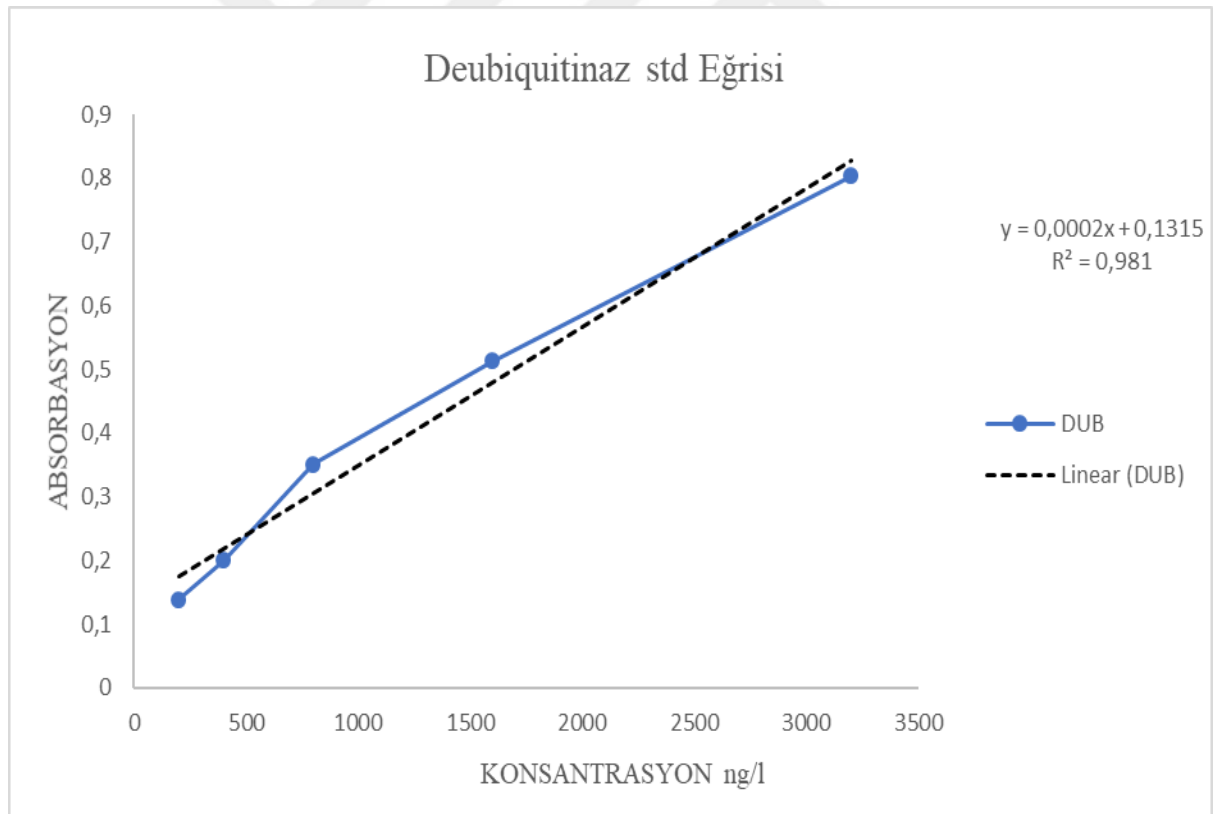
### 3.5 Deubiquitinaz Enzim (DUB) Düzeyleri Ölçümü

- Deneyi yapmadan önce bütün numune ve reaktiflerin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.
- Elisa işlemi için standart sulandırıcı tampon kullanılarak 6400, 3200, 1600, 800, 400, 200 ng/L DUB standartları hazırlandı.
- Standart kuyucuklara her standarttan 50 µl eklendi. Numune kuyucuklarına her numuneden 40 µl koyuldu. Blank kuyucukları ise boş bırakıldı.
- Her numune kuyucuğa anti-BRCC3/BRCC36 antikor 10 µl eklendi. Sonra tüm kuyucuklara (Blank hariç) streptavidin- HRP çözeltisinden 50 µl ilave edildi. 37° C de 60 dakika inkübatörde konuldu.
- Daha sonra plak 5 kere 0.35 ml yıkama tamponu ile manuel olarak yıkandı ve kurutuldu.
- Her kuyucuğa 100 ml HRP konjuge çalışma çözeltisi eklenip 37° C de 30 dakika bekletildi.
- Yıkama tekrarlandı.

- Her kuyucuğa 50 µl A substrat çözeltisi eklendi. Sonra da 50 µl B substrat çözeltisi her kuyucuğa ilave edildi. 10 dakika 37°C de inkübatörde konuldu.
- Her kuyucuğa 50 µl stop çözeltisi eklenip mavi renk sarıya değişti.
- Plak 10 dakika stop çözelti eklendikten sonra 450 nm de ELİSA okuyucusunda okutuldu.

### 3.6 Deubiquitinaz Düzeylerinin Hesaplanması

- Standart ve numunelere ait okunan absorbans değerlerinden blank absorbans değeri çıkarıldı.
- Standartlara ait absorbans değerleri, derişimlerine karşı grafiğe geçirilerek grafiğin eğimine ait denklem ve R<sup>2</sup> değerleri bulundu
- Standart eğri denkleminde ve numunelere ait absorbans değerlerinden yararlanılarak numune derişimleri tek tek hesaplandı.



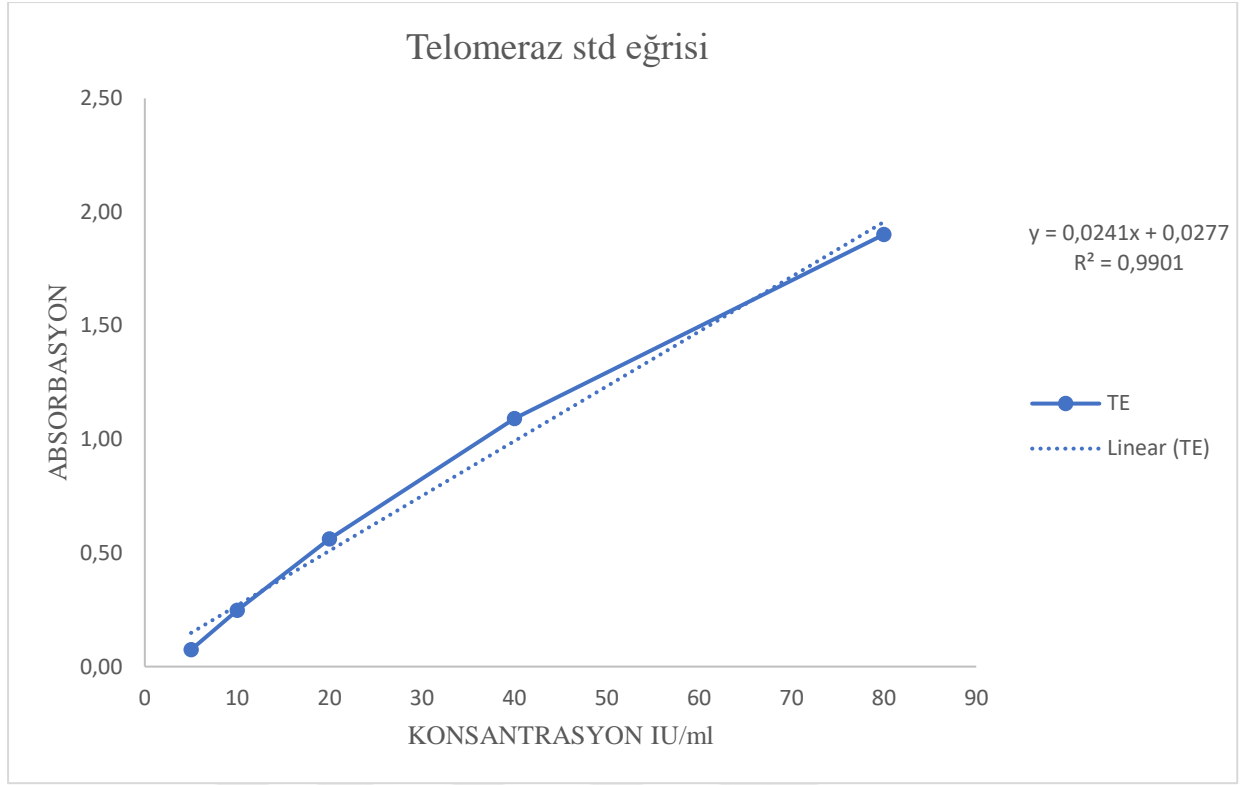
**Şekil 3-1 DUB standart Eğrisi**

### 3.7 Telomeraz Düzeyi Ölçümü

- Deneyi yapmadan önce bütün numune ve reaktiflerin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı.
- Elisa işlemi için standart sulandırıcı tampon kullanılarak 160, 80, 40, 20, 10, 5 IU/ml DUB standartları hazırlandı.
- Standart kuyucuklara her standarttan 50 µl eklendi. Numune kuyucuklarına her numuneden 40 µl koyuldu. Blank kuyucukları ise boş bırakıldı.
- Her numune kuyucuğa anti-BRCC3/BRCC36antikor 10 µl eklendi. Sonra tüm kuyucuklara (Blank hariç) streptavidin- HRP çözeltisinden 50 µl eklendi. 37° C de 60 dakika inkübatörde konuldu.
- Daha sonra plak 5 kere 0.35 ml yıkama tamponu ile manuel olarak yıkandı ve kurutuldu.
- Her kuyucuğa 100 µl HRP konjuge çalışma çözeltisi eklenip 37° C de 30 dakika bekletildi.
- Yıkama tekrarlandı.
- Her kuyucuğa 50 µl A substrat çözeltisi eklendi. Sonra da 50 µl B substrat çözeltisi her kuyucuğa ilave edildi. 10 dakika 37°C de inkübatörde konuldu.
- Her kuyucuğa 50 µl stop çözeltisi eklenip mavi renk sarıya değişti.
- Plak 10 dakika stop çözelti eklendikten sonra 450 nm de ELİSA okuyucusunda okutuldu.

### 3.8 Telomeraz Düzeylerinin Hesaplanması

- Standart ve numunelere ait okunan absorbans değerlerinden blank absorbans değeri çıkarıldı.
- Standartlara ait absorbans değerleri derişimlerine karşı grafiğe geçirilerek grafiğin eğimine ait denklem ve R<sup>2</sup> değerleri bulundu.
- Standart eğri denkleminde ve numunelere ait absorbans değerlerinden yararlanılarak numune derişimleri tek tek hesaplandı.



**Şekil 3-2 Telomeraz Standart Eğrisi**

### 3.9 İstatistiksel Yöntem

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (ver 25.0) programına yüklenerek değerlendirilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (shapiro wilk testi) bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları yerine getirilmediğinde Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilen verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanılmış ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

### 3.10 Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın her aşaması etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Uygulamaya geçmeden önce etik kuruldan (17.07.2019 tarihli, 2019-07/08 sayılı (Ek1) ve çalışmanın yapılacağı kurumdan izin alınmıştır. Çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Göğüs Hastalıkları kliniğinde Bronşektazi tanısı alan 33 birey hasta grubunu oluşturdu. Herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 34 birey de kontrol grubuna alındı.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması yönünden gruplar arası fark vardır ( $p<0.05$ ) (Çalışma Gruplarının Yaş Ortalamalarına Göre Dağılımı (Tablo 4-1). Çalışma gruplarında maksimum yaş 65'iken, minimum yaş 18'dir

**Tablo 4-1 Çalışma Gruplarının Yaş Ortalamalarına Göre Dağılımı**

Yaş	n	Ortanca	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Sonuç
Kontrol	34	26,50	25,50 $\pm$ 5,38	18-38	p=0,0001
Hasta	33	55,87	55,87 $\pm$ 11,59	30-65	U=12,50

Hasta ve kontrol grupları cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark vardır ( $p<0.05$ ) (Tablo 4-2). Çalışmadaki cinsiyete göre oluşturulan grupların 26,865%'si kadındır ve 73,134%'si erkektir.

**Tablo 4-2 . Çalışma Gruplarının Cinsiyetlerine Göre Dağılımı**

Cinsiyet	Grup		Toplam n (%)
	Hasta	Kontrol	
Kadın n (%)	16(88. 9)	2 (11. 1)	18
Erkek n (%)	17(34. 7)	32(65. 9)	49
Toplam	33(49. 3)	34(50. 7)	67

( $X^2=15,46$ ;  $p=0. 0001$ )

Her iki gruptaki bireylerin vücut kitle indeksi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4-3).

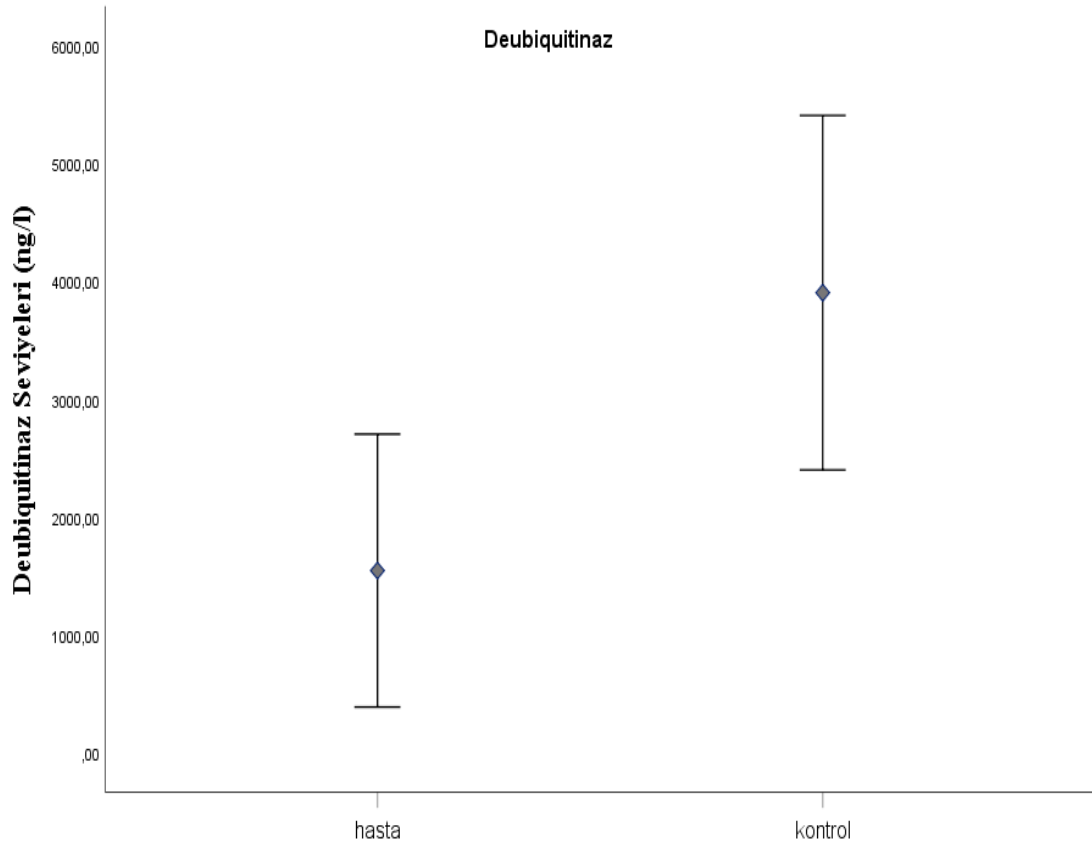
**Tablo 4-3 Çalışma Gruplarının Vücut Kitle İndeksi**

VKİ	n	Ortalama $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	Sonuç
Kadın	16	24,38 $\pm$ 3,06	t=0,332
Erkek	17	24,10 $\pm$ 1,66	p=0,743

Hasta ve kontrol grupları Serum Deubiquitinaz enzimin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark vardır ( $p<0.05$ ) (Tablo 4-4).

**Tablo 4-4 Hasta ve Kontrol Grubu Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Grup	n	Ortanca	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Sonuç
Kontrol	34	2716,00	3903,94 $\pm$ 4306,60	38,50-14193,50	$p=0,013$
Hasta	33	362,50	1547,34 $\pm$ 3262,50	17,50-13707,50	$U=363,00$

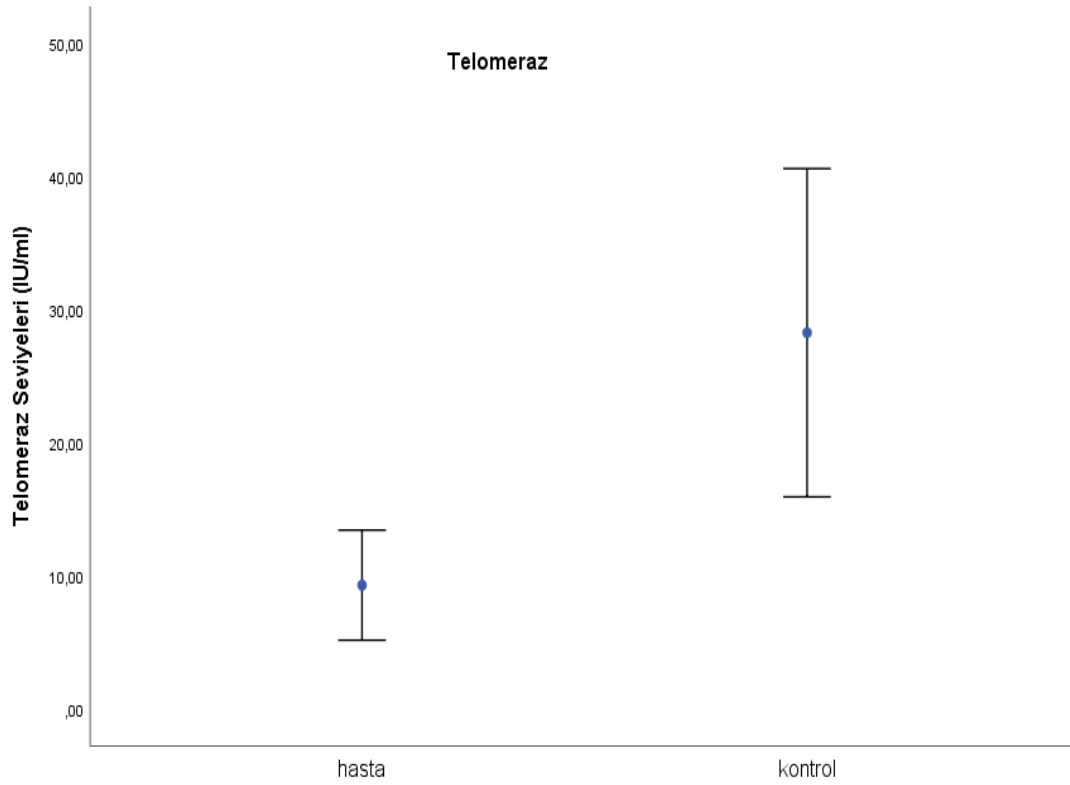


**Şekil 4-1 Hasta ve Kontrol Grubu Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Hasta ve kontrol grupları Serum Telomeraz enzimin düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark vardır ( $p<0.05$ ) (Tablo 4-5). Kontrol grubun minimumu 3,17 IU/ml iken maksimumu 117,52 IU/ml bulunmuştur. Hasta grubun minimumu 0,26 IU/ml iken maksimumu 45,16 IU/ml bulunmuştur.

**Tablo 4-5 Hasta ve Kontrol Grubu Serum Telomeraz Enzimin Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Grup	n	Ortanca	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Sonuç
Kontrol	34	11,26	28,27 $\pm$ 35,33	3,17-117,52	p=0,0001
Hasta	33	4,830	9,31 $\pm$ 11,659	0,26-45,16	U=273,50



**Şekil 4-2 Hasta ve Kontrol Grubu Serum Telomeraz Enzimin Düzeylerinin Karşılaştırılması**



Deubiquitinaz Enzim Düzeyleri sigara içme yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark yoktur ( $p>0.05$ ) ( $p>0.05$ ) (Tablo 4-6).

**Tablo 4-6 Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeyleri ile Sigara içme Karşılaştırılması**

Sigara içme	n	Ortanca	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Sonuç
Var	13	437,5	1473,6 $\pm$ 1 .3446	32,5-12812,5	p=0,796
Yok	20	347,5	1595,2 $\pm$ 9 .3227	17,5-13707,5	U=123,00

Deubiquitinaz Enzimin Düzeylerinin Solunum fonksiyon testleri (SFT) yönünden karşılaştırıldığında istetikselsel olarak anlamlı çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Obstruktif grubu kombine grubuna göre fark yoktur. Obstruktif grubu normal grubuna göre fark yoktur. Kombine grubu normal grubuna göre fark bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 4-7).

**Tablo 4-7 Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeyleri ile (SFT) Karşılaştırılması**

(SFT)	n	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Ortanca	Sonuç
Obstruktif	20	1586 $\pm$ 3186,47	17,5-13707	517,5	p=0,033
Kombine	13	1487 $\pm$ 3507	32,5-12812	317,5	$X^2=6,84$
Normal	34	3903,94 $\pm$ 4306,60	38,50-14193,50	2716	

Deubiquitinaz Enzimin Düzeylerinin Akciğer grafiği yönünden karşılaştırıldığında istetikselsel olarak anlamlı çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Lokalize grubu yaygın grubuna göre fark vardır. Lokalize grubu normal grubuna göre fark yoktur. Yaygın grubu normal grubuna göre fark bulundu ( $p<0.05$ ). Farklık yaratan grup yaygın bronşektazi grubudur (Tablo 4-8)

**Tablo 4-8 Serum Deubiquitinaz Enzimin Düzeyleri ile Akciğer YRBT Karşılaştırılması**

YRBT	n	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Ortanca	Sonuç
Lokalize Bronşektazi	21	1688 $\pm$ 3117	17,5-13707	527	P=0,010
Yaygın Bronşektazi	12	1300 $\pm$ 3631	22,5-12812	265	$X^2=9,214$
Normal	34	3903 $\pm$ 4306	38,5-14193	2716	

Telomeraz Enzimin Düzeylerinin Sigara içme yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası fark yoktur ( $p>0.05$ ) (Tablo 4-9).

**Tablo 4-9 Serum Telomeraz Enzimin Düzeyleri ile Sigara içme Karşılaştırılması**

Sigara içme	n	Ortanca	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Sonuç
Var	13	6. 20	13,1 $\pm$ 13,73	2,29-45,16	p=0.126
Yok	20	4. 25	6,84 $\pm$ 9,65	0,26-34,33	U=88.5

Telomeraz Enzimin Düzeylerinin Solunum fonksiyon testleri (SFT) yönünden karşılaştırıldığında istetikselsel olarak anlamlı çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Obstruktif grubu kombine grubuna göre fark yoktur. Obstruktif grubu normal grubuna göre fark vardır ( $p<0.05$ ). Kombine grubu normal grubuna göre fark bulundu ( $p<0.05$ ). Farklık yaratan grubu normal grubudur. (Tablo 4-10).

**Tablo 4-10 Serum Telomeraz Enzimin Düzeyleri ile (SFT) Karşılaştırılması**

(SFT)	n	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Ortanca	Sonuç
Obstruktif	20	8,37 $\pm$ 11,26	0,26-34,33	3,26	p=0,0001
Kombine	13	10,75 $\pm$ 12,55	1,92-45,16	6,20	$X^2=14,69$
Normal	34	28,27 $\pm$ 35,33	3,17-117,52	11,26	

Telomeraz Enzimin Düzeylerinin Akciğer grafiği yönünden karşılaştırıldığında istetikselsel olarak anlamlı çıkmıştır ( $p<0.05$ ). Lokalize grubu yaygın grubuna göre fark yoktur. Yaygın grubu normal grubuna göre fark yoktur. Lokalize grubu normal grubuna göre fark bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 4-11).

**Tablo 4-11 Serum Telomeraz Enzimin Düzeyleri ile YRBT Karşılaştırılması**

YRBT	n	Ortalama $\pm$ SD	Min-Max	Ortanca	Sonuç
Lokalize Bronşektazi	21	6,92 $\pm$ 9,23	0,26-34,08	3,41	P=0,000
Yaygın Bronşektazi	12	13,49 $\pm$ 14,49	1,92-45,16	6,34	$X^2=15,95$
Normal	34	28,27 $\pm$ 35,33	3,17-117,52	11,26	

## 5. TARTIŞMA

Bronşektazi, yetişkinlerde erken ölümlerle sonuçlanabilen kronik bir akciğer hastalığıdır. Bronşektazi dünyadaki bütün hastalıkların ve ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir. Bu nedenle çoktan beri Bronşektazinin patogenetik mekanizmaları, moleküler ve hücresel özellikleri ile ilgilenilmiştir (69). Bronşektazi, hava yollarının yapısı ve fonksiyonunda kalıcı değişikliklere neden olan progresif bir durumdur. Bronş ve peribronşiyal dokuda tekrarlanan bakteriyel infeksiyonlar ve inflamatuvar harabiyet görülür. Bronşektazi tanısında birkaç test kullanılmaktadır. Bunlar serum toplam eozinofil sayısı, nazal smear, serum immünoglobulin A, G, M, E ve serum alfa-1 antitripsin seviyesidir. Solunum fonksiyon testleri, rijit bronkoskopi, nazal biyopsi, akciğer sintigrafisi ve ekokardiyogram da yapılmıştır. Bronşektazi gelişmiş toplumlarda genelde seyrek görülür, buna rağmen bazı bozuklukları olan hastalarda bulunabilir. Bunlar KF, primer siliyer diskinezi, immün yetmezliği ve fokal pulmoner anormallikleri gibidir. Bronşektazide öksürük, balgam ekspektorasyon ve dispne en sık görülen semptomlardır. Bronşektazi başlıca sol alt lobda bulunmuştur. Üst loblarda daha az oranla görülmüştür. Muhtemelen yerçekimi ile kolaylaştırılmış mukosilyer klirensten kaynaklanmıştır. Çoğu hastalarda infeksiyona rastlanılmıştır. İnfeksiyon nedenleri arasında astım, primer siliyer diskinezi, konjenital immün yetmezliği ve yabancı cisim aspirasyonu sırasıyla izlenmiştir. Gelişmiş ülkelerde çocuklara aşılar ve iyi beslenme sistemleri uygulanmasıyla bronşektaziyi önlemek mümkündür. Bronşektazi hastalarının erken tanısı ve tedavisi yaşam kalitesini ve hayatta kalmalarını arttıracaktır. Hastalar tedavisiz kaldığı takdirde irreversibl ve progresif komplikasyonları ortaya çıkabilir (70). Hafif bronşektazide silindirik dilatasyonun reverzibl olduğu bilinir. Ancak sakküler bronşektazide zamanla kas tabakaların hasarı, elastik doku harabiyeti, ödem ve çevre dokulara inflamatuvar hücre infiltrasyonu meydana gelir. Yetişkinlerde hemoptizi yaygın bir semptomdur. Türkiye gibi bazı gelişmiş ülkelerde yaygındır. Gelişmiş ülkelerde kronik süpüratif akciğer hastalığının önemli bir nedenidir (70). Bazı çalışmalarda bronşektazinin en yaygın nedeni infeksiyondur, tüberküloz da buna dahildir. Türkiye'de yapılan farklı bir araştırma da, çocukluk döneminde bronşektazinin en yaygın nedeni infeksiyon olup, ülkenin güney doğusunun oranı %34.8'dir. Bu da ülkemizde bronşektazinin gelişmesinin en önemli nedeni infeksiyonun olduğunu gösterir (71). Bronşektazinin birçok nedeni vardır. Bununla birlikte, kapsamlı araştırmalara rağmen, bu bozukluk

için altta yatan hastalık bazı durumlarda tanımlanmamıştır. Bir çalışmada çocukların %63'ünde konjenital malformasyonlar, siliyer defektler veya immün yetmezlik gibi bozukluklar tespit edilmiştir. New Zelandalı bir araştırmada, bronşektazi nedeni çocukların yarısında bilinmemektedir. Türkiye de bir başka çalışmada, bronşektazi hastalarının sadece %40'ında altta yatan sebep immün yetmezlik, kızamık, siliyer diskinezi, astım, yabancı cisim aspirasyonu ve kronik aspirasyon sendromları olarak bilirilmiştir. Hastalarda konsanguinitenin yüksek prevalansı, “idiyopatik” bronşektazi nedeninin genetik olduğunu işaretleyebilir. Tabi bunu ispatlamak için daha fazla çalışmalara ihtiyacımız vardır (70). Boğmaca ve daha yaygın olarak pnömoni komplikasyonlu kızamık, bronşektazi gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hemen hemen tüm KF hastalarında obstrüktif akciğer hastalığı ve kronik infeksiyon gelişip BR'ye yol açar. İlk olarak, hava yolları Staphylococcus aureus ile kolonize edilmiş, ancak çoğu hastalarda Pseudomonas aeruginosa hakim hale gelmiştir (71). Astım BR nedeni olarak sayılmaz. Pang ve ark.'ları BR'li 36 hasta ile 36 sağlıklı kontrol arasında astım insidansında fark bulamamıştır. BR'nin astım ile ilişkisi, uyumsuz hastalarda pulmoner infeksiyonlarla açıklanabilir (71).

Telomerler, lineer kromozomların uçlarında yer alan tekrarlayan DNA dizileridir. Bir çalışmada; mutajenik X-ray ışınlarını kullanılarak kromozomun uçlarında bulunan telomerlerin dayanıklı olduğu görülmüştür. Telomerik RNA primerleri farklı canlılarda farklı zincirler içermektedir. İnsanlarda telomer tekrarlayan zincirleri TTAGGG şeklindedir (72). Bu telomerin guanince zengin dalı, insan genomunun ağırlığının 3000'inde bir oluşturmaktadır. Telomerin dizisinin sayısı, aynı hücrenin farklı kromozomları, farklı hücrelerin aynı kromozomları ve organizmaların arasında değişmektedir. İnsan telomerleri kromozomları rekombinasyon, yıkım ve füzyon gibi anormal oluşumlardan korumaktadır. Telomerler ayrıca mayotik kromozom çiftleşmesi, mayotik ve mitotik kromozom ayrımı ve nükleer organizasyonda önemli rol oynadığı görülmüştür. Buna ek olarak telomerlerin yanındaki bulunan genlerin ekspresyonunu önlemektedir. Üstelik kromozom uzunluğunun korunmasını ve kromozomların nükleus içinde belirlenmiş bir pozisyonda bulunması sağlamaktadır.

Telomeraz, kromozomların uçlarında bulunan telomerik dizileri koruyan bir enzimdir. Telomeraz bir ribonükleoprotein (RNP) kompleksidir, aktivitesi hem RNA'ya hem de protein bileşenlerine bağlıdır. Telomeraz telomerin guanince zengin

dalının uzaması için bir kalıp görevi yapan kendi RNA'sını kullanan bir revers transkriptazdır (73). Telomer kanserin etyopatogenezinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Telomerler her hücre bölünmesinde uzunluğunu azalmaktadır. Telomer kısalandığı zaman kanser ve replikatif yaşlanmaya yol açmaktadır. Telomeraz telomerik zincirleri sentezleyerek telomerlerin kısalan yerleri telafi edip uzatmaktadır. Bu enzimin önemi hücrelerin sonsuz proliferasyonunda gösterilmektedir. Son zamanlarda idiyopatik pulmoner fibrosiz, kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi bozuklarda da telomerazın mutasyonları görülmüştür. Bu sendromlar kısa telomerlerle karakterize edilmektedir. Kısa telomer uzunluğu, yaşlanmanın genel bir belirteci olarak önerilmiştir. Ayrıca birçok dejeneratif ve yaşla ilişkili hastalıklarda morbidite ve mortaliteye bağlıdır (72).

Astım, dünyada en yaygın kronik hastalıklardan birisidir. En çok çocukluk döneminde tanı konulmaktadır. Astım eozinofiller gibi birçok değişik hücre rol oynadığı, solunum yollarının kronik inflamatuvar hastalığıdır (74). Bazı çalışmalar erişkinlerde kronik astım ile kısa lökosit telomer uzunluğu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Astım ve telomer uzunluğu arasındaki ilişki en çok çocukluk başlangıçlı ve zor tedavi edilen astımı olan kişilerde görülmüştür. Astımlı hastaların bronşiyal biyopsilerinin submukozunda insan telomeraz revers transkriptaz ekspresyonunun seviyesi düşük olduğu rapor edilmiştir (75). Belsky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hem zor tedavi edilen astım hem de kısa telomerin yüksek kan eozinofilleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve bu elbette zor tedavi edilen astım ile kısa telomerler bir ilişki varlığı göstermektedir. Bu bulgu özel ilgi çekicidir, çünkü eozinofili (kanda eozinofil hücre artışı) ile birlikte KOAH'ın spesifik özelliği, persistan hava akımı kısıtlılığının gelişmesiyle artan riskin altındaki astımlı hastaların alt grubunu karakterize ettiği gösterilmiştir (76).

KOAH tüm dünyada mortalitenin en majör nedenlerinden biridir. 2020 yılına kadar mutemelen sigara tüketimin sonuç olarak üçüncü önde gelen ölüm sebebine ulaşacağını düşünülmektedir. KOAH'ın en önemli risk faktörü sigara kullanımınıdır. KOAH'ında kısmen reverzibl ve akciğerlerin inflamatuvar yanıtıyla ilişkili olan hava akışı bozulması ve alveolar damar harabiyeti görülmektedir. Bu olaylar alveolar makrofajların, nötrofillerin ve sitotoksik T lenfositlerin sayısının artmasıyla karakterize edilmektedir. Bunlardan lipitler, kemokinler, cytokinler ve büyüme faktörleri

salınmaktadır. KOAH'ın primer patofizyolojik mekanizması kronik sistemik oksidatif strestir. KOAH hastalarında hava yolunun inflamatuvar, epitelyal ve immün hücreleri tarafından salınan solunan oksidanlar ve reaktif oksijen türleri, oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Oksidatif stres, telomerlerin kısalmasında da rol oynamaktadır. Bir çalışmada oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması ve yüksek telomeraz seviyesiyle ilişkili olduğunu bildirilmiştir. KOAH'lı hastalarda sigara içilmesi sebebiyle antioksidan kapasite azalmıştır. KOAH hastalarında telomeraz seviyelerine bakılmıştır. Telomeraz seviyeleri kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, KOAH alevlenmesi olan hastalarda telomeraz, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olduğunu bulunmuştur. Bu bulgu, telomerazın KOAH alevlenmesinin değerlendirilmesinde yararlı bir parametre olarak kullanılabilceğini göstermiştir (77).

Diğer bir çalışmada KOAH'lı hastaların ölüm oranı ve telomer uzunluğu arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Bu çalışmada KOAH'lılarda periferel lökositlerin telomer uzunluğuna bakılmıştır. Telomerlerin uzunluğu kontrollere göre kısa olduğu görülmüştür. KOAH hastalarında periferel lökositlerinde kısa telomer uzunluğu total ve kansere bağlı mortalite riski daha yüksektir. Çalışmanın sonucu telomerler periferel sirkülasyonda kolay bir şekilde tespit edilip bu fenotipin bir biyomarker olarak kullanılacağını düşünülmektedir (78).

KOAH'lı hastalarda sirküle lökosit hücrelerinde telomer uzunluğunu ölçülmüştür. Bu çalışmada da KOAH'lı hastaların telomerleri kısa bulunmuştur. Bu bozukluğun oksidatif ve inflamatuvar hasarı olduğu saptanmıştır. Bazı proinflamatuvar sitokinler ilişkili olduğu tespit edilmiştir. En çok telomer kısalmasıyla bağlantılı sitokin, interlökin 6 (IL-6) görülmüştür (79).

Ölümsüzlük, kanser hücrelerinin önemli bir özelliğidir. İnsan tümörlerinin% 85'inden fazlası telomerazın aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Bir hücre klonunda, malign oluşum için telomerazın tümörjenez aktivasyonu hücrelere proliferatif kapasitesi kazandırır. Hücrelerin proliferatif kapasitesi gereken mutasyonları biriktirerek malignleri oluşturmaktadır. Telomeraz aktivitesi olan hücreler potansiyel olarak ölümsüzdür, ancak malign oluşmasına gerek yoktur. Bazı çalışmalar, telomerazın aktivasyonu immortalizasyona ve telomer uzunluğuna etkileri kanser

gelişiminde rol oynadığı göstermektedir. Telomerazın aktivasyonu tümörjenez sırasında erken ortaya çıkarsa, erken deteksiyon ve teşhis için yararlı olduğunu düşünülmektedir. Ayrıca bu aktivasyon geç ortaya çıkarsa, staging ve prognoz için kullanılmaktadır. Birkaç kanserde Telomeraz erken aktive olmaktadır. Bunlardan bazıları mesane, karaciğer, baş ve boyun, akciğer, böbrek, prostat ve tiroid kanserleridir (73).

Telomeraz, hem kanserin yeni diyagnostik belirteci hem de antikanser tedavisinin potansiyel hedefidir. Akciğerden elde edilen klinik örneklerde, telomeraz aktivitesi hem malign hücreler hem de lenfositlerden kaynaklanabilmektedir. Akciğerin materyallerinde telomeraz aktivitesi seviyeleri kanser hücrelerde malign olmayan hücrelerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Gelecekte telomeraz inhibitörlerinin gelişimi, akciğer kanseri ve immünolojik akciğer hastalıkları için terapötik stratejiler sağlayabileceği düşünülmektedir (80).

İdiyopatik pulmoner fibroz (IPF)'lı hastalarda telomer uzunluğuna bakılmıştır. IPF kronik, progresif ve fatal fibrozan interstisyel pnömoni ile karakterize edilmektedir. IPF, diğer organların veya sistemlerin ilişki olmadan akciğerlerle bağlı bir hastalıktır. İdiyopatik pulmoner fibrozis solunum yetmezliğine yol açabilmektedir. Telomeraz kompleks genlerinin (TERT veya TERC) ve kısa telomerlerin mutasyonları, ailesel veya sporadik idiyopatik pulmoner fibroz gelişiminin genetik risk faktörleridir. Kısa telomerler telomeraz mutasyonları bulunmaması halinde idiyopatik pulmoner fibroz hastalarının çoğunun özelliği olarak görülmüştür (81). En kısa telomer uzunluklarına sahip bireylerde IPF'nin gelişme olasılığı daha yüksektir. Pulmoner fibrozis "Telomeropati"yi gösteren bozuklarından biridir. "Telomeropati"nin nedeni telomerazın germ hattı mutasyonlarıdır. Ayrıca kısa telomer uzunlukları ile karakterize edildiği saptanmıştır (82).

Çalışmamızda Telomeraz düzeylerini kontrollere göre anlamlı olarak azalmış bulduk. Telomerler her hücre bölünmesinde bir miktar kısalmaktadır. Telomeraz telomerik dizileri sentezleyerek kısalan yerleri uzatmaktadır. Telomeraz düzeylerindeki azalış nedeniyle kısalan yerleri uzatma görevi yapılamadığı ve telomerlerin kısa olduğunu anlaşılmaktadır. Bundan dolayı telomerazdaki azalış bronşektazi nedeni olabileceği gibi kontrol grubunun daha genç olması da bu farka neden olmuş olabilir. Solunum fonksiyon testleri düzeyleri hastalığın ilerlemesi açısından karşılaştırıldığında

sadece obstriktif olan hastalarda anlamlı azalma olduğu görüldü. Bu hastalığın erken dönemlerinde enzimin etkilendiği ve sonrasında enzim düzeyinin normale döndüğünü göstermektedir. Akciğer grafisi sonuçları da bu veriyi desteklemektedir. Buna göre telomeraz düzeyi erken dönemde anlamlı olmaktadır. Bronşektazili hastalarda telomeraz ile yapılan hiçbir çalışmaya rastlamadık.

Bazı hastalıklarda da Telomeraz düzeylerinde değişiklikler olmuştur. Astım hastalarında lökosit telomer uzunluğu kısa olduğu gösterilmiştir. Astımlı hastaların bronşiyal biyopsilerinin submukozunda insan telomeraz revers transkriptaz ekspresyonunun seviyesi düşük olduğu görülmüştür. Bu bulgu çocuklukta başlayan ve zor tedavi edilen astımı olan kişilerde görülmüştür. Telomer uzunluğunu uzatmak için telomeraz enzimi önemlidir. Bu azalışın nedeni yüksek sistemik eozinofilik inflamasyonu olabilir (75). Bronşektazide de benzer bir mekanizma ile telomeraz azalmış olabilir.

Ubikuitin, yüksek derecede korunmuş küçük bir proteindir (76 amino asit). Maya ve insanlarda bulunmaktadır. Maya ve insanın ubikitini birbirine benzemektedir, ancak amino asit dizileri yalnız üç kalıntı ile farklılık göstermektedir. Ubikuitin, lizin kalıntılarının  $\epsilon$ -amino grubuna kovalent bağı oluşturarak degradasyon süreci için intraselüler proteinleri hedeflemektedir. Bu degradasyon hedef proteinlere ubikuitin ekleyerek üç enzim sistemi ile gerçekleştirilmektedir. Ek ubikitin molekülleri önceden poliubikuitini olan hedef proteindeki ubikitin moleküllerine eklenyip uzun bir ubikuitin kuyruğu oluşturmaktadır. Poliubikuitinasyon süreci tamamlandıktan sonra, hedef protein üç enzim kompleksinden salınmaktadır (83).

Ubikuitinasyon, çeşitli sinyal iletim kaskadlarında ve protein stabilitesinin belirlenmesinde önemli rol oynayan reverzibl posttranslasyonel modifikasyonudur. İnsanlarda yaklaşık 600 ubikuitin E3 ligaz, substrat seçiminin özgüllüğünü sağlamaktadır. İnsan genomu yaklaşık 79 deubikuitinaz kodlamaktadır. Deubikuitinazların fonksiyonu Ubikuitinleri proteinlerden uzaklaştırmalarıdır (84).

Yapılan bir çalışmada DUBs'lar ve kanser arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bir çok deubikuitinazların çeşitleri içermiştir. Bunlar ZA-BUB, BRCA 1 protein1 USP3, UBP8 ve USP16 gibidir. USP "Ubikuitin Spesifik Proteaz"ın kısaltmasıdır. USP'lar tümör süpresör gen veya onkojen olarak hareket edebileceği gösterilmiştir. USP'ların eşsiz biyokimyasal yapıları olduğundan kanser tedavisinde ideal farmakolojik



müdahale noktaları olmuştur. Histon Ubikuitinasyonu, reverzibl bir posttranslasyonel modifikasyondur. Bu modifikasyon ökaryotik hücrelerde genomik DNA stabilitesini ve transkripsiyonunu düzenlemektedir. Histon ubikuitinasyonu ve deubikuitinasyonu düzenleyen enzimler, gen transkripsiyonu ve DNA tamiri için kritik bir önem taşımaktadır. USP'lara küçük moleküler takılarak inhibitörlerin geliştirilmesi, çeşitli kanserin ve gelişimsel hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (85).

Diğer bir çalışmada da (DUB) USP18 ve arasındaki ilişki çalışılmıştır. KRAS, RAS (renin-anjiyotensin sistemi) onkogenlerinin en yaygın şeklidir. Akciğer kanserlerinde KRAS sıkça mutasyona uğramaktadır. Yapılan bir çalışmada deubikuitinaz (DUB) USP18'in akciğer kanseri büyümesini ve onkoprotein stabilitesini düzenlediğinden antineoplastik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. USP18, KRAS onkoproteininin stabilitesini etkilediği bulunmuştur. Akciğer kanseri hücrelerinde USP18 kaybı KRAS ekspresyonunu azaltmıştır. Ayrıca akciğer kanseri hücrelerinde USP18 ekspresyonunun düzenlemiş artması KRAS protein seviyelerini artırmıştır. Bu çalışma, aktif KRAS'ın onkojenik etkilerinden sonuçlanan akciğer kanserini tedavi etmek amacıyla (DUB) USP18'i inhibe ederek yeni bir yol açmaktadır (86).

Son çalışmalarda TGF- $\beta$  sinyalizasyonunun düzenlenmesinde ubikuitinasyonun ve deubikuitinasyonun rolü gösterilmiştir. Pulmoner fibroz hastalarında çoğu ana proteinin turnoverından sorumlu olan ubikitin E3 ligazları ve DUB'lar kısmen incelenmiştir. Ubikitin E3 ligazları ve DUB'lar, TGF- $\beta$ 'ye bağlı yolları, DNA hasar proteinleri ve ER stres proteinleri düzenlenerek akciğer fibrozunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca ubikitin E3 ligazları ve DUB'larının, ECM (eksatraselüler matriks) proteinlerinin anormal ekspresyonu ve fibroblast proliferasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IPF hastalarının yaşam kalitesini geliştirmek ve iyileştirmek için tek yolu akciğer naklidir. Bunun için antifibrotik terapötiklerin geliştirilmesine büyük bir ihtiyaç vardır. E3 ubikitin ligazlarını ve DUB'ları spesifik olarak hedefleyen küçük molekül inhibitörleri, pulmoner fibrozisin tedavisi için büyük bir potansiyele sahiptir. Bunlar azitromisin ve mitoksantron gibidir. Ayrıca, FDA tarafından onaylanan terapiler, pifrenidon ve nintedanib gibi, E3 ligazları ve DUB'ları hedefleyen ilaçlarla kombinasyon durumunda IPF'nin iyileştirilmesi için büyük bir önem taşımaktadır (87).

Deubiquitinazlar ve inflamasyon arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Deubiquitinaz CYLD, aşırı inflamasyonun sıkı kontrolünde bir önemli negatif bir regülatör görevi görmektedir. Bazı antiinflamatuvar stratejiler direkt bir şekilde pozitif düzenlemeye büyük önem vermektedir. Bu çalışmada inflamasyonun deubiquitinaz CYLD ekspresyonunun upregüle ettiği görülmüştür. Bu bulgu yeni antiinflamatuvar terapötiklerin geliştirilmesine yol açabileceği bulunmuştur (88).

Çalışmamızda Deubiquitinaz düzeylerini kontrollere göre önemli olarak azalmış bulduk. Deubiquitinaz düzeylerindeki azalışı protein çok sayıda ubiquitin ile bağlı durumunda kalmıştır. DUBs azalışı ubiquitin sistemindeki düzenleyici rolunda bir bozukluk gösterir. Bunun için Deubiquitinazdaki azalış Bronşektazi nedeni olabilir. Bronşektazi'li hastalarda Deubiquitinaz ile yapılan hiçbir çalışmaya rastlamadık. Bazı hastalıklarda Deubiquitinaz düzeylerinde değişiklikler olmamıştır. Deubiquitinaz düzeylerinde KOAH'lı hastalarda kontrollere göre bir değişikliğe rastlamamıştır. DUBs'ların bazı hastalıklar ve kanser gelişimi üzerine etkileri vardır. Fakat diğer çalışmanın sonuçlarından görülüyorki KOAH hastalarında değişmeyen bir parametredir (89). Bu bulgular bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir.

Yetişkinlerde normal bir göğüs röntgeninin bronşektazi tanısında önemli olduğu ileri sürülmüştür. Ancak çocuklarda tanımlaması için spesifik olmayan değişikliklerden başka yetersiz olabilir. Son yıllarda yüksek çözünürlüklü akciğer tomografi tetkiki (YÇBT) bronkografinin yerini almıştır. Bu günlerde bu teknik bronşektazi tanısında en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntem kullanılarak bronşların dilasyonu, bronşların mukusla dolu olması, hacim kaybı, bronş duvarının kalınlaşması bronşların bir araya toplanması ve kist oluşumu saptanabilir (51). BT taramasında en yaygın patern tübüler bronşektazi olup özellikle multilobüler hastalıktır (48). Çalışmamızda Deubiquitinaz ile akciğer grafisi arasında ilişki bulunmuştur. Erken bronşektazilerde benzer bulguların diğer akciğer hastalıklarında da görülebilmesi nedeniyle bu ilişki çok faydalı olmayabilir. Çalışmamızda akciğer grafileri ile Deubiquitinaz düzeyleri karşılaştırıldığında yaygın bronşektazinin diğerlerine göre enzim düzeyini anlamlı olarak etkilediği görüldü. Yine SFT bulguları da kombine bozukluğun diğerlerine göre Deubiquitinaz enzimini anlamlı etkilediğini gösterdi. Bu duruma göre hastalığın ilerlemesi ile Deubiquitinaz enzimi arasında bir ilişki olduğu düşünülebilir. Bunun ispatlanaması için daha geniş hasta grupları ile çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak, Bronşektazi hastalığında çalışmamıza benzer bir araştırmaya rastlayamadık. Bizim sonuçlarımız telomerazın erken dönemde etkilendiğini sonra normale döndüğünü göstermektedir. DUBs'un ise hastalıkla korele olarak etkilendiğini göstermektedir. Bu bize hastalığın yaygınlığı açısından bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Moleküler yolakların iyi belirleyip bilinmesi bronşektazi patogenezi için ideal biomarkerların belirlenmesi ve yeni farmakolojik tedavilerin geliştirilmesi katkıda bulunabilir. Bunları gerçekleşmesi için daha detaylı, derin ve uzun klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.



## 6. KAYNAKLAR

1. El Boustany P, Gachelin E, Colombari C, Cernoia J, Sudour P, Carsin A, et al. A review of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children with a focus on the role of long-term treatment with macrolides. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(4):487–96.
2. Contarini M, Shoemark A, Rademacher J, Finch S, Gramegna A, Gaffuri M, et al. Why, when and how to investigate primary ciliary dyskinesia in adult patients with bronchiectasis. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13(1):26.
3. Chandrasekaran R, Mac Aogáin M, Chalmers JD, Elborn SJ, Chotirmall SH. Geographic variation in the aetiology, epidemiology and microbiology of bronchiectasis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):83.
4. Keistinen T, Saynajakangas O, Tuuponen T, Kivela SL. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J*. 1997;10(12):2784–7.
5. Chalmers J, Polverino E, Aliberti S. *Bronchiectasis*. 2017. 2 p.
6. Wallace DJ. Telomere diseases. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1150.
7. Blackburn EH. Telomeres: no end in sight. *Cell*. 1994;77(5):621–3.
8. de Lange T. Protection of mammalian telomeres. *Oncogene*. 2002;21(4):532.
9. Mullins MR, Rajavel M, Hernandez-Sanchez W, De La Fuente M, Biendarra SM, Harris ME, et al. POT1–TPP1 binding and unfolding of telomere DNA discriminates against structural polymorphism. *J Mol Biol*. 2016;428(13):2695–708.
10. De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev*. 2005;19(18):2100–10.
11. Sandin S, Rhodes D. Telomerase structure. *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. 2014;25:104–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2014.02.003>
12. Webb CJ, Zakian VA. Telomerase RNA is more than a DNA template. *RNA Biol*. 2016;13(8):683–9.
13. Gansner JM, Rosas IO. Telomeres in lung disease. *Transl Res*. 2013;162(6):343–

- 52.
14. Onat T, Kaya E, Sözmen E. İnsan biyokimyası. 2'inci baskı. Vol. 9, Ankara, Palme Yayıncılık. 2006. 518–522 p.
  15. D'Andréa A, Pellman D. Deubiquitinating enzymes: A new class of biological regulators. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1998;33(5):337–52.
  16. Pfoh R, Lacdao IK, Saridakis V. Deubiquitinases and the new therapeutic opportunities offered to cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(1):T35–54.
  17. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Relat MV, Girón R-M, Carro LM, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J.* 2014;43(5):1357–67.
  18. Candaş FH, Yücel O. Bronşektazi. 1819;65–9.
  19. Erdiñç, E .Özdemir Ö. BRONŞEKTAZİ. In: Koşabaş A, editor. Göğüs Hastalıklarında Son Gelişmeler. Akademisyen Tıp Kitapevi; 2014. p. 163–75.
  20. Chalmers JD, Smith MP, McHugh BJ, Doherty C, Govan JR, Hill AT. Short-and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(7):657–65.
  21. de la Rosa D, Martínez-Garcia M-A, Oliveira C, Giron R, Maiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis.* 2016;13(4):361–71.
  22. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J.* 2009;34(4):843–9.
  23. Mao B, Yang J-W, Lu H-W, Xu J-F. Asthma and bronchiectasis exacerbation. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1680–6.
  24. Failla ML. Trace elements and host defense: recent advances and continuing challenges. *J Nutr.* 2003;133(5):1443S-1447S.
  25. Qi Q, Li T, Li JC, Li Y. Association of body mass index with disease severity

- and prognosis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Brazilian J Med Biol Res.* 2015;48(8):715–24.
26. Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, Govan JRW, Hill AT. Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis. *Thorax.* 2013;68(1):39–47.
  27. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(5):576–85.
  28. Rosales-Mayor E, Alcaraz-Serrano V, Menendez R, Ansotegui E, Montull B, Girón RM, et al. Pneumonic vs. non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis. *Pneumologie.* 2016;70(10):A27.
  29. Kapur N, Mackay IM, Sloots TP, Masters IB, Chang AB. Respiratory viruses in exacerbations of non-cystic fibrosis bronchiectasis in children. *Arch Dis Child.* 2014;99(8):749–53.
  30. Gao Y, Guan W, Xu G, Lin Z, Tang Y, Lin Z, et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest.* 2015;147(6):1635–43.
  31. Grohskopf LA. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR Recomm Reports.* 2016;65.
  32. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, Stowe J, Gates P, George R, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect.* 2012;65(1):17–24.
  33. Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, Seys S, Dupont LJ. Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients. *Respir Res.* 2012;13(1):21.
  34. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146–603.

35. King P. Pathogenesis of bronchiectasis. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2011;12(2):104–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2010.10.011>
36. Matthews LW, Spector S, Lemm J, Potter JL. Studies on pulmonary secretions: I. The over-all chemical composition of pulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, bronchiectasis, and laryngectomy. *Am Rev Respir Dis*. 1963;88(2):199–204.
37. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol*. 2013;55(1):27–34.
38. Bergin DA, Hurley K, Mehta A, Cox S, Ryan D, O’Neill SJ, et al. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Inflamm Res*. 2013;6:1.
39. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008;31(2):396–406.
40. Kubo K, Yamazaki Y, Hachiya T, Hayasaka M, Honda T, Hasegawa M, et al. *Mycobacterium avium*-intracellulare pulmonary infection in patients without known predisposing lung disease. *Lung*. 1998;176(6):381–91.
41. Noone PG, Knowles MR. “CFTR-opathies”: disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respir Res*. 2001;2(6):328.
42. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):495–500.
43. Morrissey BM, Harper RW. Bronchiectasis: Sex and gender considerations. *Clin Chest Med*. 2004;25(2):361–72.
44. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Leung RY, Ho JC, Shum IH, et al. Up-regulation of circulating adhesion molecules in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2000;16(4):691–6.

45. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(3):1–13.
46. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, et al. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016;4(12):969–79. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30320-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30320-4)
47. Barbetakis N, Asteriou C, Kleontas A, Konstantinou E. Bronchiectasis: Is there a role for video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Med*. 2011;6(3):156.
48. Sethi S. Respiratory infections. Vol. 232, *Respiratory Infections*. CRC Press; 2016. 1–323 p.
49. Karakoç F, Karadağ B, Akbenlioğlu C, Ersu R, Yildizeli B, Yüksel M, et al. Foreign body aspiration: What is the outcome? *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(1):30–6.
50. Çakmak A. Çocukluk çağı bronşektazili hastaların değerlendirilmesi. 2015;
51. Fall A, Spencer D. Paediatric bronchiectasis in Europe: what now and where next? *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(4):268–74.
52. Metersky ML. The Initial Evaluation of Adults with Bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):219–31.
53. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: the means to the end (Nobel lecture). *Angew Chemie Int Ed*. 2010;49(41):7405–21.
54. White LK, Wright WE, Shay JW. Telomerase inhibitors. *Trends Biotechnol*. 2001;19(3):114–20.
55. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*. 2012;13(10):693–704.
56. Vaziri H, Schächter F, Uchida I, Wei L, Zhu X, Effros R, et al. Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. *Am J Hum Genet*. 1993;52(4):661.



57. Greider CW, Blackburn EH. A telomeric sequence in the RNA of *Tetrahymena* telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature*. 1989;337(6205):331.
58. Lingner J, Hughes TR, Shevchenko A, Mann M, Lundblad V, Cech TR. Reverse transcriptase motifs in the catalytic subunit of telomerase. *Science* (80- ). 1997;276(5312):561–7.
59. Greenberg RA, Allsopp RC, Chin L, Morin GB, DePinho RA. Expression of mouse telomerase reverse transcriptase during development, differentiation and proliferation. *Oncogene*. 1998;16(13):1723.
60. Soder AI, Hoare SF, Muir S, Going JJ, Parkinson EK, Keith WN. Amplification, increased dosage and in situ expression of the telomerase RNA gene in human cancer. *Oncogene*. 1997;14(9):1013.
61. Smogorzewska A, de Lange T. Regulation of telomerase by telomeric proteins. *Annu Rev Biochem*. 2004;73(1):177–208.
62. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: their mechanisms of action and the effects of altering their functions. *FEBS Lett*. 2005;579(4):859–62.
63. Ulaner GA, Hu J-F, Vu TH, Giudice LC, Hoffman AR. Telomerase activity in human development is regulated by human telomerase reverse transcriptase (hTERT) transcription and by alternate splicing of hTERT transcripts. *Cancer Res*. 1998;58(18):4168–72.
64. Bonté F, Girard D, Archambault J, Desmoulière A. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science* [Internet]. Vol. 91. 2019. 249–280 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-3681-2>
65. Yıldız MG, Aras S, Duman DC. TELOMERLERİN Yaşlanma Ve Kallışkisindeki Rolü. 66(4):187–95.
66. Clague MJ, Urbé S. Endocytosis: the DUB version. *Trends Cell Biol*. 2006;16(11):551–9.
67. Kim JH, Park KC, Chung SS, Bang O, Chung CH. Deubiquitinating enzymes as cellular regulators. *J Biochem*. 2003;134(1):9–18.
68. García-Santisteban I, Peters GJ, Giovannetti E, Rodríguez JA. USP1

- deubiquitinase: Cellular functions, regulatory mechanisms and emerging potential as target in cancer therapy. *Mol Cancer*. 2013;12(1):1–12.
69. Hare KM, Grimwood K, Leach AJ, Smith-Vaughan H, Torzillo PJ, Morris PS, et al. Respiratory bacterial pathogens in the nasopharynx and lower airways of australian indigenous children with bronchiectasis. *J Pediatr* [Internet]. 2010;157(6):1001–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.002>
70. Doğru D, Nik-Ain A, Kiper N, Göçmen A, Özçelik U, Yalçın E, et al. Bronchiectasis: The consequence of late diagnosis in chronic respiratory symptoms. *J Trop Pediatr*. 2005;51(6):362–5.
71. Karakoc E, Yilmaz M, Altintas DU. Commentary Bronchiectasis : Still a Problem. *Ann Thorac Surgery*,. 2001;178(January):175–8.
72. Güzelgöl F, Aksoy K. Telomeraz Enziminin Tanı ve Tedavide Kullanım Alanı. 2010;69–88.
73. eskiocak uğur. Investigation of telomerase activity in diagnosis of endometrial and cervical cancer. 2007;(July).
74. Kaya Y, Ergüven M, Tekin E, Özdemir M, Hamzah ÖY. Bölgemizde Çocuklarda Bronşial Astım Tedavisinde Alternatif Tedavi Yöntemleri Kullanımı. *Çocuk Derg*. 2009;9(2):84–9.
75. Belsky DW, Shalev I, Sears MR, Hancox RJ, Harrington HL, Houts R, et al. Is Chronic Asthma Associated with Shorter Leukocyte Telomere Length at Midlife ? 2020;190(4):384–91.
76. Guerra S. New asthma biomarkers: Shorter telomeres, longer disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(4):356–8.
77. Bozkus F, Guler S, Sımsek S. Serum telomerase levels and COPD exacerbations. *Respir Care*. 2016;61(3):359–65.
78. Lee J, Sandford AJ, Connett JE, Yan J, Mui T, Li Y, et al. The relationship between telomere length and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS One*. 2012;7(4):1–7.

79. Savale L, Chaouat A, Bastuji-Garin S, Marcos E, Boyer L, Maitre B, et al. Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(7):566–71.
80. Hiyama K, Ishioka S, Shay JW, Taooka Y, Maeda A, Isobe T, et al. Telomerase activity as a novel marker of lung cancer and immune-associated lung diseases. *Int J Mol Med*. 1998;1(3):545–9.
81. Calado RT. Telomeres in lung diseases [Internet]. 1st ed. Vol. 125, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier Inc.; 2014. 173–183 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-397898-1.00008-6>
82. Diaz de Leon A, Cronkhite JT, Katzenstein ALA, Godwin JD, Raghu G, Glazer CS, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) Mutations. *PLoS One*. 2010;5(5).
83. Lieberman M, Marks AD. Nitrogen Metabolism. In: Marks' basic medical biochemistry: a clinical approach. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 683–780.
84. Komander D, Clague MJ, Urbé S. Breaking the chains: Structure and function of the deubiquitinases. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2009;10(8):550–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm2731>
85. Chen D, Dai C, Jiang Y. Histone H2A and H2B Deubiquitinase in Developmental Disease and Cancer. *Cancer Transl Med*. 2015;1(5):170.
86. Mustachio LM, Lu Y, Tafe LJ, Memoli V, Rodriguez-Canales J, Mino B, et al. Deubiquitinase USP18 loss mislocalizes and destabilizes KRAS in lung cancer. *Mol Cancer Res*. 2017;15(7):905–14.
87. Li S, Zhao J, Shang D, Kass DJ, Zhao Y. Ubiquitination and deubiquitination emerge as players in idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis and treatment. *JCI insight*. 2018;3(10):5.
88. Komatsu K, Lee JY, Miyata M, Hyang Lim J, Jono H, Koga T, et al. Inhibition of PDE4B suppresses inflammation by increasing expression of the deubiquitinase CYLD. *Nat Commun*. 2013;4.

89. Bakır D. Yaşlanma Yolağında Bulunan Telomeraz, Agmatin, Deubiquitinaz Ve Sirtüinin Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı İle İlişkisi. Sivas Cümhuriyet Üniversitesi; 2019.



## 7. EKLER

### 7.1 Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bronşektazi hastalığının serum Telomeraz ve DUBs düzeylerine etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŐÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019-07/08	Tarih: 17.07.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiŐ ve uygun bulunmuŐ olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekteştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiŐtir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAAŐKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönet

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönet (BaŐkan)	Gastroenteroloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. AyeŐ Demirkazık	Biyofizik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik DiŐ Tedavisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Gülay Yıldırım (BaŐkan Yardımcısı)	Tıp Tarihi ve Etik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ahmet Altun (Bildirimlerden sorumlu üye)	Tıbbi Farmakoloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğret. Üyesi Ziynet Çınar	Biyoistatistik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğret. Üyesi Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		
Dr. Öğret. Üyesi Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>		

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yönet

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bronşektazi hastalığının serum Telomeraz ve DUBs düzeylerine etkisinin araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sevtap Bakır						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı						
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--						
	DESTEKLEYİCİ	--						
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--						
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--						
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>					
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>					
FAZ 4		<input type="checkbox"/>						
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>						
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>						
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>						
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>						
DİĞER İSE BELİRTİNİZ								
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. N. Özlem Saygılı Yöner  
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

**7.2 Ek 2. C.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Onam Formu**



**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ KLİNİK  
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ  
OLUR FORMU**

Sayın ...

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Bronşektazi Hastalarında Plazma Telomeraz Deubiquitinaz Düzeylerindeki Değişikliklerin İlişkisinin Belirlenmesi”dir.

Bu araştırmanın amacı, Bronşektazi hastalarına ait (Telomeraz, Deubiquitinaz) düzeylerinin ve bu parametrelerin hastalığın seyri ve iyileşme süreci açısından oneminin olup olmadığının belirlenmesidir. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmada yer almanız için sabah a karnına bir kez kan vermeniz yeterli olacaktır. Araştırmada yer alacak sizin gibi gnllllerin sayısı 35’dir. Çalışma 1 yıl sürecektir

Bu araştırma ile ilgili olarak sizden istenen 12 saatlik açlık sonrası sabah kan vermek ve araştırıcının (yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlığı gibi) sorulara uygun ve doğru cevap vermektir.

Bu araştırmada beklenen yararlar, hastalığınızdaki Bronşektazi belirteçlerindeki değişikliklerin tespiti ve buna karşı alınacak önlemlerin geliştirilmesidir. Yapılacak olan ELİZA’nin (Telomeraz ve Deubiquitinaz miktar ölümü yapan yöntem) sizinle herhangi bir ilişkisi olmayacaktır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Sevtap Bakır veya onun gvlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10 ml (2 tp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda Telomeraz, Deubiquitinaz gibi maddelerin miktarı llecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:

- 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz.
- 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun ya da istenmeyen etki için 05426147909 numaralı telefondan araştırmacı doktorunuz Sevtap Bakır’e başvurabilirsiniz.

Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununuzun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahale sizden ücret talep edilmeden ve sosyal güvenceniz kullanılmadan sağlanacaktır.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

#### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

#### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı: Abdulrahman TATTAN

Görevi: Yüksek lisans öğrencisi

Adresi: C.Ü Tıp Fak. Biyokimya AD.

Tel.-Faks:05377962646

Tarih ve İmza:

#### **Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:



### 7.3 Ek 3. Soru Formu

#### BRONŞEKTAZİ FORMU;

Adı Soyadı: dosya no; telefon:  
Yaş/cinsiyet; Doğum yeri/yaşadığı yerler;  
Sigara; içmiyor İçiyor/süre: Bırakmış/süre:  
Meslek/süre: Çevresel maruziyet: yok,  
var/süre:  
Yakınmaları; öksürük: balgam: hemoptizi:  
dispne :  
göğüs ağrısı iştahsızlık kilo kaybı sık hastaneye  
yatma

#### ÖZGEÇMİŞ;

çocukluk çağı enfeksiyonları;  
tbc: KOAH: diğer;  
alerji; ek hastalıklar;

#### SOY GEÇMİŞ;

ailede konjenital hastalık ; diğer:

#### FİZİK MUAYENE;

boy; ağırlık; KB: Nabız:  
Çomak parmak; siyanoz;

Solunum sistemi;

Diğer sistemler

#### TETKİKLER;

hb; lökosit; saO<sub>2</sub>

Biyokimyasal ;

PA akciğer grafî;

HRCT;

SFT;

TANI;

## 8. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Ad-Soyad	Abdulrahman TATTAN
Doğum yeri ve tarihi	Halep, 08.01.1994
Medeni Hali	Bekar
Yabancı Dil	İngilizce
e-posta	thepharmtattan@gmail.com

### Eğitim Bilgileri

Lise	İbn Albitar Lisesi, Sivas
Üniversite	Halep Üni.Eczacılık Fak.
Yüksek Lisans	Cumhuriyet Üni., Tıp Fak., Biyokimya Ana Bilim Dalı
İş hayatı	Halep.Ü. Eczanesi, Eczacı